

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THESE

N°

119

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BAKANG TONJE

Né le 18 Janvier 1943 à Yaoundé - Cameroun

Ancien Externe des Hôpitaux de Montpellier

Présentée et soutenue publiquement le

**ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA
ET DERIVES HALOGENES
DE LA 8-HYDROXY-QUINOLEINE**

Président : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BAKANG TONJE

Né le 18 janvier 1943 à Yaoundé - Cameroun

Ancien Externe des Hôpitaux de Montpellier

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA ET

DERIVES HALOGENES DE LA 8-HYDROXY - QUINOLEINE

-:-

Président : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS - 6ème

1970



A mon père et à mes frères

qui sont morts faute de soins
médicaux

A ma mère

dont les sentiments et les
sacrifices resteront pour
moi exemplaires

A mes frères et soeurs

Je témoigne ici de ma grande
affection

A toutes celles, à tous ceux qui sont morts

A toutes celles, à tous ceux qui se battent
et souffrent pour que vive un
Kamerun réellement libre dans une
Afrique unie, pacifique et prospère

Je dédie ce modeste travail

A mon épouse bien-aimée

Marie-Paule NYOUNAE

et à notre commun espoir



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon maître

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Commandeur de la Légion d'honneur

Qui a toujours considéré mes
difficultés avec bienveillance
et compréhension

Et qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse

A Monsieur le Professeur agrégé A. HENNEQUET

Dont la sollicitude m'a soutenu
et dont les conseils m'ont
éclairé tout au long de ce
travail

J'exprime ici ma profonde
gratitude

A tous mes compatriotes, confrères et amis

Qui travaillent réellement
pour l'amélioration de la
condition de la masse du
peuple Kamerunais

A tous mes maîtres et camarades

Qui luttent pour une médecine
plus humaine et pour le
malade et pour le médecin

ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA ET
DERIVES HALOGENES DE LA 8-HYDROXY-QUINOLEINE

-:-

INTRODUCTION

-:-

C'est grâce à notre maître, le professeur agrégé HENNEQUET qu'il nous a été possible d'aborder ce sujet dont les observations restent tout à fait rares. C'est grâce à ses conseils que nous avons pu mener à terme ce modeste travail, dont l'essentiel consiste dans la présentation d'une observation d'ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA (Ae) suivie à la Clinique Médicale Infantile de l'Hôpital des Enfants Malades, affection rare mais grave, dont pourtant le traitement par les dérivés halogénés de la 8 - HYDROXY-QUINOLEINE a radicalement transformé le visage.

Les quelques considérations qui accompagnent la présentation de notre observation ont essentiellement pour but de contribuer à faire le point d'une part sur le diagnostic et d'autre part sur l'étiopathogénie et le traitement de l'Ae. Pour ce qui est du traitement, nous nous sommes plus spécialement intéressés au grand virage que le DIREXIODE a imprimé au cours jadis quasiment inexorable de cette affection ; pour cela, et dans les strictes limites de la valeur d'un tel procédé, nous avons comparé le devenir des malades avant 1953, date de la découverte par DILLAHA de l'action du Direxiodé sur l'Ae, à celui des malades observés après cette date. Mais nous n'avons retenu pour cela que les cas qui ont été rapportés de manière relativement précise, c'est la raison essentiel-

le pour laquelle nous n'avons retenu que 65 observations publiées après 1953, tandis que pour la période antérieure, nous nous servons largement de la statistique de HEITE et ODY qui à cet égard est complète.

-:-

OBSERVATION
(ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA)

-:-

M. LEF .. né le 23 décembre 1967 (âgé de 4 mois) entre dans le service le 25 avril 1968, adressé par le service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de Dieppe pour Acrodermatitis Enteropathica.

A Dieppe où il a été hospitalisé à l'âge de 3 mois $\frac{1}{2}$ pour diarrhée, de 8 à 10 selles par jour et perte de poids, l'examen du 20 mars 1968 montre un enfant de 5 250 g, apyrétique, avec des lésions cutanées croûteuses à la nuque, aux cuisses, autour des narines, et des lésions bulleuses sur les 5 orteils gauches. Le reste de l'examen est normal en dehors d'une gorge un peu rouge. L'enfant est par ailleurs anorectique et vomit 2 à 3 fois pendant son séjour de 15 jours à Dieppe.

1°- L'hémogramme montre une anémie hypochrome à 3 500 000 G.R et 63 p.cent d'hémoglobine, avec une formule blanche à 14 800 dont 55 p.cent de polynucléaires neutrophiles, 45 p.cent de mononucléés.

2°- L'hémoculture et la coproculture sont négatives ; il n'y a pas de graisses neutres dans les selles.

Il n'y a pas de glycosurie. Il existe une petite albuminurie à 0,50 g par litre ; le débit hématie/mn est à 19 et le débit leucocyte/mn à 7. L'électrophorèse des protéines plasmatiques montre :

- . protéines totales 62 g/l, une augmentation α_2 à 14,3 p.cent
- . et une diminution γ à 13,7 p.cent.

Le traitement suivi est d'une part antibiotique et fongicide (pénicilline puis sandomycine + mycostatine) d'autre part iodé :

- direxiode à partir du 29 mars 1968 à raison de un comprimé par jour et jusqu'au 25 avril date de son admission à la clinique médicale infantile de l'hôpital des Enfants Malades.

ANTECEDENTS

Il s'agit d'un deuxième garçon, le premier étant décédé à l'âge de 7 mois (en décembre 65) de la même maladie. L'interrogatoire est un peu difficile : la mère ne peut donner que peu de renseignements, l'enfant ayant été élevé en nourrice dès l'âge de 2 mois, et hospitalisé à partir de 3 mois ½.

La grossesse a été normale, l'accouchement à terme, par césarienne pour défaut de dilatation après trois jours de travail ; le cri est immédiat, il n'y a pas de cyanose ni de réanimation.

A la naissance l'enfant pèse 4 320 g. On ne constate aucune lésion dermatologique ni aucune malformation congénitale. Il est mis au lait de vache jusqu'à 2 mois, puis lait Guigoz demi écrémé à cause de l'apparition d'une éruption étiquetée eczéma, attribué au lait de vache.

Le développement staturo-pondéral est difficile à préciser, le poids et la taille n'ayant pas été notés. Il n'y a pas eu de diarrhée les 2 premiers mois, semble-t-il, et à 3 mois ½ l'enfant pesait 5 250 g. Au point de vue psychomoteur, il tient sa tête et sourit à un mois. A un mois également il est vacciné au B.C.G.

Fratrerie

Un frère aîné décédé à 7 mois en décembre 65 d'Acrodermatitis enteropathica. Le début remonterait à l'âge de 6 semaines par des lésions cutanées et des épisodes diarrhéiques ; et à 5 mois:alopécie complète.

Hospitalisé dès l'âge de 3 mois ½ pour hypotrophie importante et anorexie, il aurait succombé à 7 mois malgré le traitement par le Direxiode.

Les parents

1°- La mère : âgée de 24 ans, elle est bien portante et travaille dans une fonderie. Dans ses antécédents on retrouve une méningite à 17 ans. Elle a eu 7 soeurs bien portantes et 7 frères dont l'un présentait un eczéma de l'oreille dans l'enfance et deux sont morts à la guerre. Ces parents sont bien portants.

2°- Le père : âgé de 27 ans, il est polisseur de métaux et en bonne santé. En Algérie il aurait présenté un eczéma professionnel des mains et de la face en manipulant certains métaux (dont la nature n'a pas été précisée) mais qui a guéri dès son retour en France.

Fratrerie : d'un premier lit deux frères bien portants, une soeur décédée à 11 ans (pas de renseignements). D'un deuxième lit une demi-soeur de 18 ans bien portante. D'un troisième lit un demi-frère de 19 ans. Les parents sont bien portants.

D'autre part il n'y a pas de consanguinité entre les parents.

CLINIQUE

Le 25 avril 1968 l'enfant de sexe masculin est âgé de 4 mois, pèse 4 475 g et mesure 60

centimètres. Il est apyrétique (température 37°). A l'entrée il présente des lésions cutanées diffuses apparemment constituées par des éléments différents :

1°- des éléments vésiculeux siégeant en peau saine, opaques, cernés par une légère réaction inflammatoire, non indurés, mobiles sur les plans profonds, circulaires, d'un diamètre assez monotone de deux à quatre mm.

2°- de larges placards à contours géographiques ou polycycliques dont la surface est soit cruentée, rouge-sombre, laissant exsuder une sérosité claire, soit constituée par une croûte épidermique brunâtre.

3°- des placards érythémateux simples, ni suintants ni croûteux, qui semblent correspondre aux placards précédents en voie de guérison. A leur niveau la peau est parcheminée, paraissant craquelée par endroits. La topographie de ces éléments ne concerne pas les faces antérieure et postérieure du tronc qui sont absolument respectées.

Par contre sur :

1°- l'extrémité céphalique : les deux joues et les régions sous-narinaires sont le siège d'un grand placard en aile de papillon ; l'orifice des narines est intéressé par la surface cruentée ; il existe un placard médiant occupant la houe du menton et la région sous-labiale jusqu'à la limite de la muqueuse labiale.

Les oreilles sont occupées par des placards suintants ; de même la région occipitale et cervicale postérieure. En dehors de ces placards il existe au moins une cinquantaine d'éléments vésiculeux répartis sur la face et le cuir chevelure. Ces éléments sont d'âges différents (stade vésiculeux, croûteux, de décrustation) ; ils sont soit isolés, soit groupés en petits bouquets herpétiformes, ou alors en petits

placards géographiques qui ressemblent de très près aux grands placards précédemment décrits.

2°- Les membres supérieurs : il existe un placard symétrique de même aspect au niveau de la face d'extension des coudes. Au niveau des mains, la face d'extension des deux dernières phalanges de tous les doigts est occupée par des surfaces érythémateuses, croûteuses, qui atteignent le lit unguéal. Au niveau du 4^e espace, interdigital gauche et du pli du poignet gauche, on aperçoit des vésicules jeunes isolées ; elles sont apparues dans les 48 dernières heures. Il n'existe aucun élément lésionnel sur la face antérieure des bras, des avant-bras et sur les surfaces palmaires.

3°- Le bassin et les membres inférieurs : le siège et les régions génitales, les deux genoux (surface d'extension) les faces externes des jambes, les régions malléolaires, sont occupés par de petits placards à contours géographiques partiellement en voie de cicatrisation croûteuse à la périphérie, parcheminée en son centre. A la périphérie de ces placards on retrouve comme au niveau du cuir chevelure et de la face, quelques éléments vésiculeux isolés, la plupart étant aux stades croûteux ou de décrustation.

Des lésions vésiculeuses jeunes sont présentes en regard du bord externe du pied droit, sur la face d'extension du gros orteil et sur le bord interne du pied gauche. Les ongles et le lit unguéal ne sont pas intéressés. La surface plantaire du pied et des orteils n'est pas absolument respectée (contrairement à ce qui se passe au niveau de la main) : - on distingue en effet la cicatrice de trois éléments vésiculeux sous le pied et le gros orteil droits.

4°- Les muqueuses buccale, oculaire, génitale et anale sont normales.

5°- Les phanères : les cheveux sont tombés sur la face postérieure du crâne et dans les régions temporales basses ; sur le vertex ils demeurent et résistent à la traction ; les cils sont clairsemés, les sourcils apparemment normaux. Au niveau des mains, toutes les régions péri-unguéales présentent à des degrés divers un état inflammatoire. Le plus évident est constitué par une tuméfaction rouge violacée, indolore, qui est maximum en regard du lit de l'ongle et se prolonge sur les côtés de celui-ci. C'est une périonyxis avec présence de croûtes jaunâtres accumulées sur la base de l'ongle (stade 2).

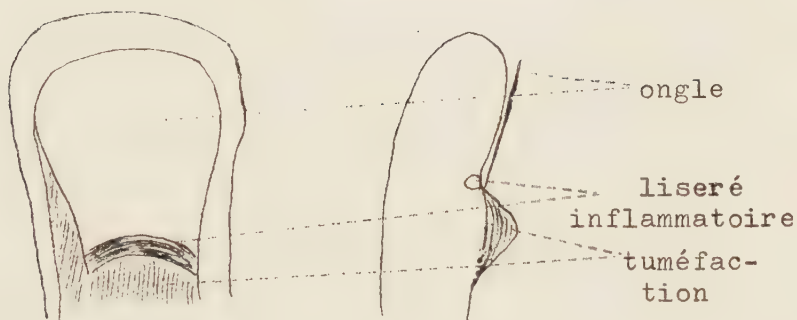
Sur d'autres doigts, la tuméfaction, bien que fort nette, est moins marquée, sans croûtes unguéales. Sur d'autres enfin, l'inflammation est à peine visible : petit liseré rouge-sombre cernant l'ongle à sa base et sur ses côtés ; il faut regarder la dernière phalange de profil pour constater qu'il existe, en regard du liseré unguéal, une tuméfaction très nette recouverte d'une peau normale (stade 1).

(voir schéma 1 - page suivante)

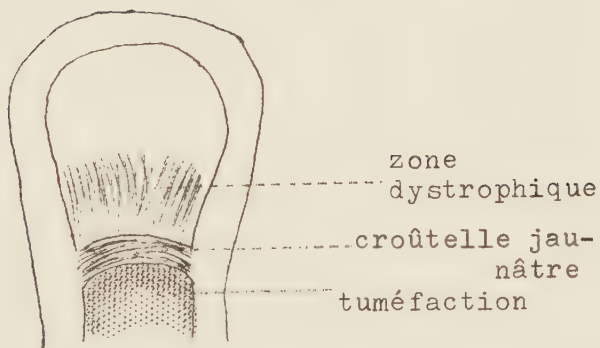
On retrouve les mêmes aspects au niveau des orteils, mais sur quelques orteils seulement ; les autres sont normaux. Les ongles eux-mêmes paraissent quelquefois dystrophiques (rainures à la base), mais généralement normaux. Les lésions précédentes paraissent nettement différentes des lésions primaires, vésiculo-pustuleuses bien que celles-ci puissent parfois siéger au voisinage des ongles.

Il est difficile d'affirmer que ces lésions sont prurigineuses, néanmoins il n'est pas exclus que ce symptôme existe à un certain degré, en particulier au niveau des lésions en voie de cicatrisation.

Il existe une réaction ganglionnaire importante, satellite de tous les territoires inté-



STADE I



STADE II

ONYXIS ET PERI-ONYXIS

ressés par l'éruption. Par ailleurs le reste de l'examen clinique somatique est sans particularité :

- les appareils cardio-vasculaire et respiratoire sont normaux ; il n'y a pas de gros foie ni de grosse rate ; les fosses lombaires sont libres ; les organes génitaux externes paraissent normaux ; les testicules sont en place ; l'examen neurologique paraît tout à fait normal.

Il est à un régime de 5 repas de 130 g de lait Gallia sec + une bouillie ; il mange bien et n'a pas de diarrhée. On décide de le laisser sans traitement spécifique pendant le bilan biologique et l'on se contente de le nettoyer localement au sérum physiologique et de lui donner de temps en temps un bain au permanganate de potassium.

L'hémogramme montre : une anémie hypochrome à 3 940 000 globules rouges avec 8,1 g d'hémoglobines (0,55 p.cent Hb) et une valeur globulaire à 0,70 ; une leucocytose à 23 800 globules blancs avec polynucléaires neutrophiles à 67 p.cent ; les plaquettes sont à 676 000.

Le myélogramme montre :
13 p.cent de poly. neutro.
21 p.cent de métamyélo.
25 p.cent de myéloneutro.

Le reste de la formule étant normal.

La crase sanguine :
temps de Quick à 60 p.cent.
Taux de prothrombine à 38 p.cent
proconvertine-facteur Stuart à 41 p.cent
thrombocytose à 750 000
Le groupe sanguin : O RH +
La vitesse de sédimentation est à 33 à la première heure et 75 à la deuxième.

La recherche de la chromatine sexuelle est négative. Ionogramme sanguin : protidémie, cal-

cémie, phosphorémie, et phosphatases alcalines sont normaux.

L'urée sanguine est à 0,42 g par litre.

L'électrophorèse des protides plasmatiques est normale, de même le taux des lipides sériques et de la cholestérolémie. La chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires est normale. Un examen oculaire complet sera demandé, mais non fait.

L'examen ORL montre une otorrhée bilatérale. L'examen histologique d'un fragment cutané prélevé sur le dos de l'avant-bras gauche montre qu'il existe une discrète hyperkératose normokératostique ; la granuleuse est partout bien conservée ; on note une exosérose épidermique diffuse sans vésiculation ni acantholyse. De nombreuses cellules du corps muqueux de Malpighi ont un cytoplasme clair, un noyau rétracté, pycnotique. La vitrée est normale. Le derme papillaire et moyen est le siège d'un oedème discret, acellulaire, sans modifications du réseau élastique, sans anomalies du tissu collagène. Il n'existe pas de mastocystes en excès. Bref, aucune modification spécifique n'est décelée par l'histologie. L'examen radiographique du thorax est normal.

Dès le 3e jour de l'hospitalisation c'est-à-dire le 27.4.68, la diarrhée apparaît et s'aggrave rapidement le lendemain, faite de 5 selles liquides, jaune-paille, afécales, d'odeur banale, pH est supérieur à 7,4.

La recherche des graisses neutres est négative, par contre elles sont riches en acides gras.

A la coproculture il n'y a pas d'escherichia coli, par contre on trouve 30 p.cent de cocci gram + 20 p.cent de bacilles gram et 50 p.cent de bacilles gram. L'activité trypsique dans les selles, recherchée à trois reprises est positive au 1/100e, 1/500e, et 1/50e. Cette diar-

rhée est accompagnée de vomissements et de refus d'alimentation.

La perte de poids est brutale, passant en 24 heures de 4 900 à 4 400 g soit une perte de 1/10e du poids du corps. L'enfant est réhydraté d'urgence par voie veineuse. Toute alimentation orale est arrêtée. Le 30 avril on diminue la perfusion et l'on introduit de la carotte et de la crème de riz par la bouche.

Le 1er mai l'état général est meilleur ; il n'y a plus de signes de déshydratation ; l'enfant boit bien ses biberons ; les selles sont moins liquides et plus fécales.

On constate un début de nettoyage des lésions sur le siège qui n'est plus érythémateux ; par contre il apparaît un bouquet de nouvelles vésicules sur la face antérieure du poignet gauche, sur son bord cubital.

Les 3, 4 et 5 mai, le poids total des selles est de 440 g. Elles contiennent 2 g p.cent de lipides, soit 1,8 g de lipides par 24 heures. Une nouvelle coproculture décèle un colibacille 111B4, traité par Colimycine, 1 million d'unités par jour en 7 jours.

Les nouveaux hémogrammes du 2 et du 7 mai confirment l'anémie et la leucocytose avec polynucléose à 35 000 et 62 p.cent. Un nouvel ionogramme sanguin est normal, de même la radiographie du squelette complet, et l'hyperglycémie provoquée qui malheureusement a dû être interrompue à la 2e heure, l'enfant ayant absorbé un biberon.

Le prélèvement d'une bulle cutanée contient du staphylocoque doré pathogène ; la rectoscopie suivie d'une biopsie (à 5,5 cm de la marge de l'anus) donne une impression strictement normale jusqu'à 10 cm. L'urée sanguine reste un peu élevée à 0,44 g p.cent.

Chaque jour pratiquement apparaissent de nouveaux éléments isolés ou groupés.

Le 10.5, du point de vue clinique, il s'est surajouté, par rapport à l'examen d'entrée : 4 à 5 éléments sur la face interne du pied, entourés d'une très discrète aréole érythémateuse.

- 4 à 5 éléments semblables au niveau de la première phalange du 2e orteil du pied droit,
- une dizaine de microvésicules de teinte jaunefoncée, sèches au contact, sur la joue gauche et sur la houppe du menton.
- d'autre part, au niveau de la fontanelle antérieure, on distingue des microvésicules, une dizaine environ.

Les cils de la paupière gauche sont tous tombés. L'appétit est moins satisfaisant, les selles sont à nouveau liquides, 4 à 5 par jour, et les vomissements ont réapparu.

Epreuves auxylose et au saccharose :

1°- XYLOSE :

Xylosémie après 1 h	= 14,2 %
" 2 h	= 34,7 %
" 3 h	= 8,8 %

Xylosurie après 5 h	= 12,3 %
après les 4 heures	=
suivantes	= 2 %

2°- SACCHAROSE

Glycémie à jeûn	= 0,73
après 1 h	= 0,75
après 2 h	= 0,76
après 3 h	= 0,78

Fructosémie = Traces

Le 12.5 : une importante perte de poids 300 g en 48 heures nécessite la remise sous perfusions.

Le 22.5 : Les placards existants sont plus rouges et plus suintants ; de nouveaux éléments sont apparus, en particulier au niveau des régions lombaires au niveau desquelles on distingue 5 à 6 vésicules rompues de 3 à 4 mm de diamètre, et une multitude de petits éléments à la limite de la visibilité, saillants à jour frisant, qui occupent la région dorsale paravertébrale et la base du cou ; de petits éléments microvésiculeux sont apparus sur la verge et le scrotum ; les deux genoux (face antérieure) restent secs, mais plus érythémateux que le jour précédent. Le placard qui s'était développé au niveau du point d'application du sparadrap sur la région sus-pubienne s'est transformé en un placard érythémateux et croûteux. Au niveau des mains et des pieds, l'état est stationnaire, en particulier au niveau de la région péri-unguéale.

Les cils de la paupière supérieure gauche sont tous tombés ; au niveau de la paupière supérieure droite une seule touffe de 3 à 4 gros cils persiste ; le reste de la bordure ciliaire est occupé par des cils courts. L'état des sourcils est inchangé. Les cheveux sont encore moins nombreux que lors de l'admission ; les régions temporale et fronto-temporale sont néanmoins occupées par un fin duvet. Les conjonctives sont normales ; la langue est saburrale, mais le reste de la muqueuse buccale est normal.

Au point de vue général l'enfant est grognon, s'alimente difficilement et maigrit. Les selles sont molles ou liquides et abondantes. La coproculture est négative ; l'hémogramme confirme une fois de plus la polynucléose.

Devant cette poussée évolutive manifeste, on entreprend le traitement par la diiodo 8 hydroxyquinoléine (Direxiode) à raison de 3 comprimés par jour.

- 1 comprimé de direxiode = 210 mg contenant 63,94 p.cent d'iode métalloïde soit 134 mg d'iode.

Deux jours après le début du traitement : il apparaît d'importants troubles digestifs avec anorexie, diarrhée à coproculture négative et vomissements, contre lesquels on a encore recours à la mise sous perfusions.

L'état des téguments reste grossièrement inchangé ; les éléments du dos ne se sont pas étendus et restent secs ; cependant on est frappé par deux ordres de faits :

1°- les grands placards cicatriciels qui siégeaient au niveau des joues, des genoux et de la région péronière gauche sont devenus érythémateux et congestifs. Au même niveau la peau semble hyperkératosique, prenant une consistance parcheminée. L'éruption pubienne reste très intense, évoluant vers la décrustation.

2°- Par contre la pose d'un sparadrap dans la région latérale droite de l'abdomen n'entraîne toujours aucune lésion spécifique.

Dans ces conditions on pense que la dose absorbée ne correspondrait peut-être pas à la dose prescrite, du fait des difficultés de l'alimentation.

Après 10 jours de Direxiode à raison de 3 comprimés par jour, il n'y a plus de diarrhée ni de vomissement, mais l'anorexie persiste. Au point de vue cutané on assiste plutôt à une nouvelle poussée d'éléments vésiculo-bulleux (30 environ), réalisant une bande occupant la face externe de la cuisse et de la hanche droites. Les vésicules sont jaunâtres, sèches au toucher, reposent sur un fond érythémateux et ne semblent pas prurigineux, mesurant 2 à 5 mm et paraissant contenir très peu de liquide.

Au point de vue des phanères : les grands cils sont tombés, mais la bordure des petits

cils semble croître.

Le 30 mai on ajoute du Fumafer : 2 comprimés par jour contre l'anémie hypochrome.

Le 1er juin l'enfant a 5 mois ; il mesure 61,5 cm pour un poids de 4 500 g.

Devant la diarrhée persistante, les vomissements de plus en plus importants et la perte de poids, on décide de le mettre à un régime synthétique (Polonowski) comprenant :

- . Gluconate de Ca = 1 g
- . Huile d'Olive = 15 g
- . Glucose = 30 g
- . Fructose = 30 g
- . Carotte = Q.S. 700 g

Le 4.6 on passe à 6 comprimés de Direxiodé par jour.

Le 5.6 on met l'enfant au Nilevar et à un régime hyperprotidique.

Le 7.6 on ajoute du Stérogyl 4 gouttes par jour.

Après 9 jours de ce régime synthétique et malgré les perfusions, il perd encore 200 g; la diarrhée et les vomissements persistent tandis qu'apparaissent de nouveaux éléments sur la malléole interne droite et le talon droit.

Devant sa manifeste inefficacité, le régime synthétique est arrêté le 9.6.68. La poussée se continue jusqu'au 18/6 par l'extension des éléments cutanés et l'altération de l'état général.

La recherche de l'iode dans les urines est négative, tandis que l'iode sérique total est à 143 gamma p.cent et l'iodémie protidique est à 124 gamma p.cent.

L'iodurie provoquée :

de 6 h à 9 h = 0

de 15 h à 18 h = 0,35 g/l

de 21 à 24 h = 0,50 g/l
de 3 à 6 h = 0,25 g/l

La coproculture est positive au candida Albicans, de même l'intradermo-réaction à la candidine ; l'ionogramme sanguin est normal et l'anémie hypochrome persiste à 2.400.000 globules rouges avec 6,5 g de Hb soit 45 p.cent nécessitant une transfusion de 100 cc de sang isogroupe.

Le 22.6 le traitement en cours est le suivant:

- Fumafer : 2 comprimés
- Stérogyl : 4 gouttes
- Nilevar : 1 comprimé
- Mycostatine : 3 comprimés
- Direxiode : 6 comprimés + des bains au permanganate de potassium.

Mais le Direxiode à la dose de 6 comprimés par jour paraît sans effet sur la poussée actuelle.

Le 2 juillet on observe : au niveau des membres inférieurs, des éléments érythémato-vésiculeux plus ou moins confluent sur toutes les faces des deux membres, remontant devant sur la face antéro-inférieure de l'abdomen. Ces éléments sont par endroits confluent, en particulier au niveau de la fosse iliaque droite. Les éléments anciens de la face externe de la cuisse droite qui avaient séché ont repris un aspect érythémateux et suintant.

On note sur le tronc des micro-éléments érythémateux de 0,5 mm de diamètre ; dans les creux axillaires gauche et droit, un élément confluent.

Au niveau des membres supérieurs, il ne semble pas y avoir de nouveaux éléments. Sur la face, le plaçard péri-buccal et nasal est à nouveau suintant et il existe une érosion des narines qui saigne. Les conduits auditifs sont

suintants et encombrés de croûtes.

Disséminés sur toute l'étendue du crâne, et en particulier sur le front, on note des éléments vésiculo-croûteux ; au niveau de la partie inférieure du rachis dorsal, il existe un placard suintant et rouge. Il existe un gros météorisme abdominal, mais pas d'hépatosplénomégalie, la langue est légèrement décapillée à la pointe, la gorge est normale ; l'enfant est apyrétique.

L'hémogramme montre 45 400 globules blancs dont 88 p.cent de polynucléaires neutrophiles. Le culot urinaire et le cliché thoracique sont normaux. On attribue cette hyperleucocytose persistante à l'infection des éléments cutanés dans lesquels on a retrouvé du staphylocoque doré pathogène. L'état général est misérable, tant au point de vue somatique que psychologique. L'enfant reste recroquevillé sur lui-même, la tête tournée du côté opposé à la lumière, l'avant-bras et le bras passés sur les yeux (photophobie), il geint spontanément dès qu'on l'approche, l'air extrêmement malheureux.

Une radiographie abdominale sans préparation montre un aspect d'occlusion basse avec dilatation aéroliquidienne de toutes les anses intestinales. On met l'enfant au Totapen à 0,50 g/j.

Le 3 juillet : passage à 9 comprimés de Direxiode.

Le 5 juillet : on ajoute le régime sans Tryptophane c'est-à-dire par 24 heures :

Poudre d'acides aminés (sans tryptophane) Egic	:	40 g
Maïzena	:	50 g
Huile d'olive	:	10 g
Glucose	:	10 g
Fructose	:	10 g
Eau + Gelopectose à 5 p.cent	:	800 g

Ce régime apporte par 24 heures environ 650 calories et 2 g d'azote soit 0,40 g d'azote par

kilogramme, et 14,8 g de protéines soit environ 3 g par kilogramme.

La poudre d'acides aminés est composée pour 100 g :

de 37,7 g d'acides aminés

de 62,3 g de lactose

Le 8 juillet la cachexie est extrême ; l'enfant qui ne pèse plus que 4 300 g, a perdu 400 g en 72 heures. La déshydratation est très importante. Les perfusions sont reprises. L'alopécie est presque totale ; il ne persiste que quelques cheveux sur le vertex et quelques sourcils.

Devant cette situation désespérée, on envisage de le renvoyer à Dieppe si jusqu'au 13 juillet le régime sans tryptophane n'apporte pas d'amélioration.

Mais le 10 juillet on note une amélioration indiscutable avec assèchement presque complet des lésions en voie de cicatrisation.

Le 11 juillet : pour la première fois la région péri buccale est très améliorée ; la diarrhée a disparu ; on est frappé par l'état de meilleure conscience ; l'enfant regarde, suit des yeux, s'intéresse à ce qui se passe autour de lui.

L'hémogramme montre toujours une anémie à 3 200 000 globules rouges sanctionnée par une transfusion de 50 cc de sang, et une leucocytose à 43 200 globules blancs avec polynucléose à 92 p. cent. L'enfant est apyrétique.

Le test de transformation lymphocytaire est normal.

Le 15 juillet : sur le plan cutané : les éléments anciens continuent de se cicatriser ; deux régions sont remarquablement nettoyées : le périnée où la peau est pratiquement normale et le

visage où il persiste quelques petites croûtes périnasales et sous-labiales. Au niveau des joues pour la première fois la peau est pratiquement sèche ; il n'existe que quelques lésions érythémateuses. Sur les membres, aucun élément nouveau n'est apparu et la cicatrisation se fait régulièrement. Pour la première fois il a faim, ne vomit plus mais garde une selle molle par jour.

Le comportement s'améliore ; il geint beaucoup moins spontanément. Par contre l'état trophique reste toujours aussi catastrophique avec la fonte des masses musculaires, l'absence totale de la graisse sous cutanée, les articulations des membres inférieurs enraidies. Il n'y a cependant pas de signe de déshydratation et la courbe de poids reste stationnaire entre 4 300 et 4 400 g.

Il reçoit par jour :

- 9 comprimés de Direxiode
- un régime sans Tryptophane
- 0,50 g de Totapen.

Le 16 juillet pour la première fois depuis de longues semaines l'enfant sourit, joue avec son infirmière ; il boit bien, les selles sont normales. Les perfusions sont arrêtées.

C'est dans cette phase d'amélioration que le 18 juillet, on constate qu'il existe au niveau de la hanche gauche, à la partie postérieure et externe, une tuméfaction de 10/10 cm, contrastant avec l'amyotrophie considérable du côté droit. Cette tuméfaction est rouge, froide, et il est difficile de savoir si elle est douloureuse. La palpation profonde donne sensation de crépitation neigeuse, surtout à la partie postérieure de l'interligne coxo-fémoral. L'impotence fonctionnelle est difficile à préciser ; il n'y a cependant pas de mouvements spontanés à gauche ; il existe une luxation postérieure de la tête fémorale comme le montre l'apparent

raccourcissement de la cuisse. Il n'y a pas de ganglions dans l'aine.

La radiographie des hanches montre une luxation de la hanche gauche avec raréfaction osseuse probable de la métaphyse fémorale supérieure et du cotyle. La ponction articulaire ramène un pus épais dans lequel on trouve du staphylocoque pathogène.

Donc : ostéo-arthrite staphylococcique du nourrisson expliquant cette polynucléose très élevée et dont le diagnostic a été fait tardivement devant une grosse hanche. Le signe clinique précoce (diminution de la motilité spontanée d'un côté) n'ayant pas pu être remarqué chez cet enfant perpétuellement en perfusion et attaché, d'autant que, à part un épisode fébrile à 38° le 1er juillet, la courbe des températures est restée normale et même souvent au-dessous de 37°.

Rétrospectivement, quand on regarde les clichés de l'abdomen sans préparation du 2 juillet on constate au niveau de la hanche gauche des modifications pouvant correspondre à un début de luxation. Le point de départ de cette infection est bien entendu la surinfection des bulles dans lesquelles on a retrouvé du staphylocoque pathogène.

En attendant l'antibiogramme il est mis à Bristopen-Kanamycine en perfusion puis un traitement orthopédique avec plâtre et mise en traction continue des 2 jambes est démarré.

Rapidement on arrête la Kanamycine pour la remplacer par le Keflin, puis par la Pyostacine.

Du point de vue pronostique, la hanche semble irrémédiablement perdue. Une nouvelle radiographie du squelette faite le 20.7 ne montre pas d'autres foyers infectieux osseux.

Le 18 juillet on arrête la région sans Trypto-

phane strict et l'enfant est remis au Guigoz.

Le 22 juillet : sur la peau persistent quelques éléments croûteux au niveau des coudes, des oreilles, du nez et de la partie supérieure du menton. Au niveau des doigts qui sont encore un peu rouges, la peau desquame. La région péri-unguéale a complètement perdu son aspect inflammatoire, les ongles sont presque normaux ; l'alopecie est toujours complète. Les selles sont molles, l'appétit est bon dans l'ensemble ; l'enfant continue à sourire.

Mais le 23 juillet il apparaît un érythème péri-buccal, sur les joues et dans la région sus-pubienne qui fonce rapidement le lendemain, pendant que sur le plan digestif l'anorexie et les vomissements réapparaissent et que les selles redeviennent liquides (coproculture négative) et qu'apparaissent des signes de déshydratation.

Le 25 juillet il a sept mois et pèse 4 100 g. Un nouvel hémogramme à 2 650 000 globules rouges décide d'une nouvelle transfusion de 75 cc de sang.

La région périnéale est normale, mais au niveau des doigts il existe des lésions érythémateuses et oedémateuses avec aspect succulent péri-unguéal et érythème du bord interne du gros orteil gauche.

On reprend le régime sans Tryptophane strict, remplacé le 1er août par un régime contenant 5 mg par kg et par jour de Tryptophane (régime pauvre en Tryptophane).

Le 4 août sur le plan cutané, la transformation est spectaculaire ; la régression des lésions est considérable et rapide. L'ostéoarthrite de la hanche gauche semble cliniquement moins douloureuse ; néanmoins il persiste une hyperleucocytose à 22 800 avec 74 p.cent de polynucléaires neutrophiles mais rapidement le 7, le

12 et le 15 août le chiffre des globules blancs passe de 20 600 à 8 200 puis 9 000 avec une proportion de polynucléaires neutrophiles autour de 65 p.cent.

Une nouvelle épreuve au xylose montre une absorption normale, mais un retard à l'élimination.

Xylosémie :

24,2 mg p.cent à la 6e heure au lieu de 10 mg p.cent

20 mg p.cent à la 7e heure au lieu de 10 mg p.cent

La xylosurie des 5 premières heures est de 3,8 p.cent et celle des 4 heures suivantes est de 7,4 p.cent.

Le 20 août il mesure 64,5 cm et pèse 4 700 g. Les selles sont dures, il n'y a pas de fièvre ; l'état cutané est satisfaisant ; les ongles sont courts, fins tendant à desquamer en lamelles à partir de la lunule. La vitesse de sédimentation est à 2/7. L'électro-encéphalogramme montre un tracé anormalement lent (même durant le sommeil) comportant une asymétrie discrète du rythme (plus ample à droite) et dans l'ensemble, micro-volté. Aucun foyer, aucune anomalie paroxystique ne sont visibles.

Du point de vue thérapeutique :

- du 5 au 18 juillet il est sous régime sans Tryptophane strict, et depuis le 1er août il est à un régime pauvre en Tryptophane, apportant 5 mg kg par jour de Tryptophane dans 25 cc de lait de femme.

Il reçoit en outre 9 comprimés de Direxiode par jour, et un traitement antibiotique comportant :

- Bristopen : 2 c
- Pyostacine : 1 g

L'épreuve au lactose fait passer la glycémie à 0,60 à jeûn à 0,85 en une demi heure, 0,85 en

une heure et 0,96 en deux heures tandis que la galactosémie passe de 0 à 0,10 en une demi heure et 0,05 en une heure.

Le 28 août les oedèmes persistants apparaissent aux membres inférieurs ; l'ionogramme sanguin est normal, la protidémie est à 42 g par litre. L'enfant semble moins bien ; les doigts sont violacés. Sur la face les croûtes se forment au niveau des orifices nasaux et sous la lèvre inférieure. La cornée paraît terne et sèche ; il apparaît une tache à sa partie inférieure. L'enfant est fatigué et mange mal.

La vitesse de sédimentation est à 6/22 ; l'hémogramme à 2 730 000 globules rouges et 4 000 globules blancs avec 34 p.cent de polynucléaires neutrophiles. Le myélogramme montre la présence de quelques mitoses d'érythroblastes ; on note une maturation anormale des éléments particulièrement des normoblastes, leur taille reste très élevée par rapport à leur stade de maturation. Une épreuve au xylose montre une courbe de xylosémie normale, une xylosurie dès 9 heures à 9 p.cent.

Le 29.8, on se propose de faire un dosage de Tryptophane et de ses différents métabolites dans les urines des 24 heures, d'abord sous régime actuel (5 mg par kg de Tryptophane par jour), après suppression du Direxiode, cause d'erreurs importantes dans les dosages pendant 8 jours puis sous charge en Tryptophane par voie intraveineuse. Mais pour l'instant on décide de maintenir le Direxiode pour mieux interpréter les signes cliniques.

Le 3 septembre la racine de la cuisse, la verge et le scrotum sont le siège d'ulcérations typiques avec pourtour d'extension érythémateux. En 24 heures ces éléments ont plus que doublé de surface. Il apparaît de nouveaux éléments purpuriques sur la cuisse gauche sous le plâtre, mais on s'étonne que les lésions ul-

céréales ne soient plus hémorragiques car la numération formule sanguine montre 9 000 thrombocytes, 2 840 000 globules rouges et 0,20 p. cent de réticulocytes ; 3 400 globules blancs. La langue est sèche, un peu purpurique, les selles sont liquides.

Les jours suivants la poussée se confirme et s'étend rapidement. L'apparition d'une poussée caractéristique de la maladie sous un traitement comportant :

- 9 comprimés de Direxiode
- un régime pauvre en Tryptophane (5mg/kg/jour) permet de penser que ces deux thérapeutiques sont inactives, en dépit de l'amélioration spectaculaire constatée lorsqu'elles ont été mises en route. On décide de les abandonner.

Il n'est pas exclus en effet que certains éléments du tableau actuel : dénutrition, thrombopénie, leucopénie soient à mettre sur le compte, soit d'une carence en Tryptophane, soit d'un effet toxique de comprimés iodés, soit même de la Pyostacine.

L'attitude la plus logique nous semble donc d'agir sur les facteurs les moins vraisemblablement nocifs tout en sachant qu'ils ne commandent pas le trouble fondamental.

Donc : suppression du Direxiode et de la pyostacine, rétablissement d'un régime apportant 25 mg par kg, de Tryptophane sous forme de lait de femme (125 cc) soit environ 600 g de lait (200 mg de Tryptophane par litre de lait de femme), et Mycostatine pour la candidose buccale).

Le 5 septembre l'état général s'aggrave considérablement ; les selles sont liquides, l'intolérance gastrique complète. Malgré les perfusions il a perdu 250 g ; la cachexie est extrême.

Sur le plan cutané : la verge, le scrotum et la région péri-anale sont le siège de vastes ulcérations noirâtres, nécrotiques, à contours polycycliques ; il existe des éléments ulcérés, isolés autour du nez et des oreilles, et quelques éléments maculo-papuleux violacés sur la partie latérale du front et du cou. Une vaste zone pétéchiale s'étend sur la cuisse gauche (sous le plâtre). Les doigts et les orteils sont rouges tuméfiés, sans lésions ulcéreuses ni lésions des ongles. La bouche reste le siège d'une stomatite importante à *Candida albicans*. L'abdomen est légèrement distendu et violacé, sans épanchement percutable. Le foie et la rate ne sont pas palpables. L'enfant est hypothermique et réagit très faiblement aux excitations et à la douleur. La respiration semble anormalement ample ; au rythme de 35 à 40 mouvements par minute. Un ionogramme sanguin montre un Na à 160 mEq, K + à 2,9 mEq, cl à 141 mEq. La réserve alcaline est à 12 mEq. La protidémie est à 44 g par litre. La glycémie est à 0,86 g/l. L'urée sanguine à 0,53 g/l tandis qu'une autre numération formule sanguine montre une anémie à 3 300 000 globules rouges avec 0,8 p.cent de réticulocytes, une leucopénie à 1 500 globules blancs, une thrombopénie à 15 000 plaquettes.

Le 5 septembre 1968, l'enfant est renvoyé à Dieppe où il mourra peu de temps après son arrivée, à l'âge de 8 mois avec un poids de 4 150 g.

o

EN RESUME il s'agit d'un cas d'ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA de DANBOLT et CLOSS (Ae) chez un petit garçon de 4 mois, dont la maladie a débuté à l'âge de 2 mois, au moment de l'ablactation.

Dans ses antécédents familiaux on retrouve un

frère aîné décédé à l'âge de 7 mois de la même affection.

Le tableau clinique est typique et complet, et le diagnostic n'a pas posé de problème. On a cependant observé une complication inhabituelle : une ostéo-arthrite staphylococcique de la hanche dont le diagnostic n'a été fait que tardivement lors de la rémission, à cause de l'immobilisation quasi permanente en décubitus de l'enfant en perfusion. Il s'agit d'un tableau clinique sévère qui n'a réagi favorablement, mais transitoirement qu'à un traitement associant le DIREXIODE à raison de 9 comprimés par jour, soit 1890 g, et un REGIME SANS TRYPTOPHANE STRICT, et la rechute qui devait emporter le malade s'est produite sous le même traitement modifié seulement par le passage du régime sans Tryptophane strict au régime pauvre en Tryptophane (5 mg par kilo et par jour sous forme de lait de femme : 25 cc).

Cette observation pose effectivement le problème du traitement de l'Ae, et plus précisément semble remettre en cause l'efficacité du DIREXIODE.

Nous aborderons cette question après un rappel historique et clinique de la maladie.

HISTORIQUE

-:-

Il semble que la première observation rapportée de l'Acrodermatitis Enteropathica (Ae) est celle des trois frères que WENDE publia en 1902, et décrite dans le cadre des épidermolyses bulleuses héréditaires dystrophiques dont elle était considérée comme une forme particulière. C'est en 1936 que BRANDT, en Allemagne fait une description complète et détaillée des troubles digestifs et cutanés, dont DANBOLT s'inspirera par la suite. C'est enfin à juste titre que la description princeps revient à deux auteurs Norvégiens, DANBOLT et CLOSS qui, en 1942 baptisent cette affection du nom d'Akrotermatitis Enteropathica, mettant très justement l'accent sur l'association caractéristique des symptômes cutanés prédominant aux extrémités d'une part, et d'autre part du syndrome digestif.

Cette individualisation de l'affection a permis à plusieurs auteurs, en recherchant dans la littérature, de retrouver plusieurs observations de la même maladie, décrite sous une autre dénomination. C'est ainsi que DANBOLT lui-même retrouvait les observations de WENDE (1902) BRANDT (1936) SODERLING (1936) HAXTHAUSEN (1937). DILLAHA et LORINCZ en 1953 ont découvert les cas de W.H. GUY (1927) G.J. HOPKINS (1932) SCHULTZ (1935) BAIRD (1949) et MACLEOD (1930). En 1955 BLOOM et SOBEL identifiaient comme Ae le cas d'une maladie décrite en 1913 par FIN-KELSTEIN comme "atteinte dystrophique de la peau

avec troubles généraux". D'autres observations furent encore retrouvées par divers auteurs, notamment celles de BEINHAUER (1931) WIRZ (1931) TOYAMA (1932) SCHWACHBACHER (1933) COLVER (1939) etc ...

Depuis cette publication de DANBOLT et CLOSS en 1942 le nombre de cas connus s'est notablement accru à tel enseigne qu'en 1961 WELLS et WINKELMANN faisaient déjà état dans leur statistique 64 cas, tandis qu'en 1966, HEITE et ODY en recensaient 180.

En 1953 la découverte par DILLAHA du traitement par la di iodohydroxyquinoléine, sur les conseils de SCHOLMOVITZ a semblé consacrer la singularisation de la maladie dont pourtant l'étiologie et la pathogénie restent encore obscures.

Bien évidemment de nombreuses hypothèses, aussi judicieuses les unes que les autres ont été émises mais jusqu'à présent aucune n'a trouvé le moindre début de justification. Nous les passerons en revue quand nous aurons étudié la clinique de cette affection, et nous terminerons avec le traitement actuel de l'Ae.

INCIDENCE GEOGRAPHIQUE ET RACIALE

Par la description et l'individualisation de l'Ae DANBOLT et CLOSS rendaient possible la classification rationnelle de ces observations dans la bibliographie, rendant ainsi un important service à l'information médicale et en particulier à la statistique. Cette statistique indiquait en 1966, et proportionnellement à leur population, un très grand nombre de cas dans les pays scandinaves (28) par rapport au reste du monde (152), dont 11 sont Allemands et 47 Nord-Américains.

Ce fort pourcentage dans les pays scandinaves vient probablement de la nationalité de DANBOLT et CLOSS, auteurs scandinaves, dont les publications ont certainement eu un impact plus important dans l'information des praticiens de ces régions sur l'Ae.

A présent pratiquement aucune région du monde n'est respectée ; si en Amérique du Nord et en Europe Occidentale et Orientale les publications sont quantitativement importantes, dans les autres contrées on en connaît aussi quelques unes :

- en Asie : Japon, Inde, Indonésie,
- en Amérique Latine : Vénézuéla, Argentine, Cuba
- en Afrique : Egypte, Afrique du Sud
- en Australie.

Toutes les races ont été rapportées. L'atteinte de la race blanche semble prédominante. Les observations de HARADA et col. en 1963, TANAKA et col. 1963, NIIZUMA 1963 au Japon, Von MEULEN 1955 en Indonésie, BANNERJEE en 1956 aux Indes rapportent quelques cas de sujet de race jaune. Par contre à notre connaissance tout au moins seul WHITHMORE a en 1959 rapporté l'observation d'une Ae chez un sujet de race noire. C'est la seule observation d'Ae avec celle de GIONOTTI, complètement et définitivement guérie par la Nystatine toute seule. Si la race blanche semble beaucoup plus fréquemment atteinte que les autres cela peut être dû essentiellement à la distribution des médecins dans les diverses régions du monde correspondant à la prépondérance quantitative de telle ou telle race. Du fait d'ailleurs de la rareté des médecins dans la plupart des pays chauds, et du fait de la grande fréquence des affections dermatologiques et des gastroentérites dans les contrées à climat chaud, on peut être fondé à penser que de nombreux cas d'Ae

sont facilement méconnus dans ces régions. D'ailleurs, BANNERJEE en 1956 croit qu'aux Indes l'Ae n'est pas du tout rare. "Beaucoup de cas non pas été diagnostiqués, ou bien ont été traités comme des moniliases, des avitaminoses ou des pemphigus syphilitiques ou des urticaires bulleux".

INCIDENCE FAMILIALE

Il n'est pas du tout rare de rencontrer dans une fratrie deux ou plusieurs cas d'Ae. C'est ainsi que WENDE en 1902 publie le cas de trois frères, et VEDDER en 1956 publie 5 enfants atteints dans une fratrie de 12. D'une manière plus précise, dans leur statistique portant sur 180 cas, HEITE et ODY recensent 80 enfants appartenant à une famille atteinte plusieurs fois et issus de 34 paires de parents. Sur les cent autres cas, 11 fois l'enfant était avec certitude le premier et seul enfant de la famille au moment de la publication, si bien qu'il n'est pas du tout exclus de voir apparaître dans ces familles d'autres enfants avec d'autres cas d'Ae, augmentant ainsi l'incidence familiale de cette maladie. Par contre il faut signaler le cas de jumeaux publié en 1955 par BRIAN ENTWISLE, dont un seul était atteint.

Nous n'avons pas retrouvé dans les ascendants, les descendants ou d'autres collatéraux, de cas d'Ae. Cela vient peut-être de l'individualisation récente de la maladie et de la découverte plus récente encore du traitement par les dérivés halogénés de l'hydroxyquinoléine avant lesquels hormi de rares exceptions tous les enfants atteints succombaient. L'étude statistique de l'incidence familiale par HEITE et ODY sur leurs 180 cas (la plus importante statistique publiée à nos jours) amène ces auteurs comme l'avaient fait avant

eux VEDDER 1956, ILIC LALEVIC 1958, GRUPPER, ATTAL et METAIS (1958) BLOOM (1960) et MARGILETH (1952), à conclure à une hérédité autosomique récessive. L'incidence sexuelle n'est pas significative (69 garçons et 70 filles sur 139 cas) ; par contre il semble qu'on puisse retenir la consanguinité comme facteur favorisant : sur les 134 cas où il existe des renseignements sur les antécédents on retrouve 14 cas (10,5 p.cent) de consanguinité 26 cas (19,5 p.cent) d'absence de consanguinité 94 réponses incertaines.

En réalité ce chiffre de 10,5 p.cent de consanguinité doit être corrigé, car il faudrait en fait y ajouter quelques erreurs de réponses et quelques réponses incertaines.

ETUDE CLINIQUE

- :-

MODE DE DEBUT

L'Ae est ou plutôt était avant tout une maladie du nourrisson. Elle devient progressivement une maladie du grand enfant et de l'adulte. En effet, alors qu'avant 1953, nous le reverrons par la suite, 50 p.cent des malades succombaient à leur affection avant l'âge de 2 ans $\frac{1}{2}$, depuis cette date qui a vu apparaître le traitement de l'Ae par le Direxiode, la durée de vie des malades semble s'être allongée; dans les 65 observations que nous avons retenues, il apparaît que 71,6 p.cent de nos malades sont âgés de plus de 2 ans $\frac{1}{2}$ et même 13,3 p.cent ont un âge supérieur à 10 ans.

Avant le Direxiode quelques rares cas d'Ae atteignaient l'âge adulte (moins de 2 p.cent en réalité), mais le début de leur affection remontait toujours dans l'enfance. Dans la littérature, le début le plus précoce a été publié d'une part par WINKELMAN et WELLS (1961) chez deux enfants de sexe masculin, atteints dès la naissance, et dont l'un est décédé d'un réticulosarcome médiastinal métastasé, et l'autre, spontanément a évolué favorablement, d'autre part par BLOOM D. chez un petit garçon né avec une alopecie complète, dont le tableau clinique s'est complété par la suite. Le début le plus tardif a été publié par ORBANEJA, QUIONES et SANCHO en 1956 chez un enfant de 11 ans.

L'âge moyen du début, c'est-à-dire à partir duquel 50 p.cent des malades ont déjà été atteints se situe autour de 4 mois $\frac{1}{2}$.

D'une manière générale, plusieurs symptômes apparaissent simultanément, et l'interrogatoire des parents éprouve les plus grandes difficultés à préciser l'antériorité des uns par rapport aux autres. Mais assez souvent ce début est marqué par l'apparition d'éléments cutanés péri-orificiels ou aux plis de flexion, rarement ailleurs.

Parfois c'est la diarrhée qui est le premier signe (ORBANEJA, WELLS et KIERLAND, DUVERNE et coll.), mais ce n'est pas fréquent. Exceptionnel est le début par les troubles phanériens : chute des cheveux (BLOOM D.), dystrophie des ongles. Dans certains cas très rares, c'est l'état général qui s'altère en premier lieu, avec anorexie, mais ceci s'observe surtout lors des rechutes. Dans d'autres cas c'est le comportement qui se modifie avec apparition d'un air triste et déprimé. C'est là aussi plutôt une forme rare de rechute.

Ce début de la maladie coïncide souvent avec la période du sevrage. Cette proximité des deux phénomènes a été saisie (BRANDT) pour affirmer un lien de causalité entre la suppression du lait maternel et l'apparition des symptômes de la maladie. Mais HEITE et ODY ont montré, se fondant sur une étude statistique sérieuse se rapportant à 180 cas dont 40 avaient des indications utilisables sur le moment du sevrage et le début de la maladie, trouvaient :

12 cas ayant débuté avant le sevrage

14 cas ayant débuté lors du sevrage

14 cas ayant débuté après le sevrage.

qu'on ne peut nier une corrélation entre le sevrage et le début de la maladie et que celle-ci est sans doute plus fréquente que si elle était due au hasard.

Mais ils n'affirment pas qu'il existe entre le sevrage et le début de la maladie, une relation de cause à effet.

Dans un nombre limité de cas pourtant, le traitement de l'Ae par le lait maternel a eu une efficacité indéniable, et même si les échecs ont été plus nombreux encore, il est possible qu'on ait là, une des voies possibles par lesquelles on expliquera la pathogénie et l'étiologie de l'Ae.

Les principaux signes cliniques sur lesquels se fonde la maladie sont les suivants : l'éruption cutanée, l'atteinte des phanères, la diarrhée, l'atteinte oculaire, muqueuse, troubles psychiques, troubles généraux.

L'ERUPTION CUTANEE

C'est le signe fondamental et très souvent le premier signe de la maladie : WELLS et WINKELMAN, MARGILETH, HEITE et ODY le retrouvent dans les 100 p.cent de leurs cas. Cette éruption est si typique par sa morphologie et surtout sa tonographie que DILLAHA, LORINCZ et AAVICK ont pu dire que les photographies de ces malades sont en général des diagnostics.

A) Morphologie

Les lésions élémentaires sont faites de 2 sortes d'éléments : l'élément érythémateux et l'élément vésiculeux.

Les diverses images cutanées sont données par l'association et l'intrication de ces deux éléments dans l'espace et dans le temps; autrement dit les divers tableaux dermatologiques décrits ne sont que des variantes de toutes les combinaisons possibles de ces deux éléments dans leurs divers stades évolutifs et

dans leurs diverses localisations cutanées.

Evidemment le facteur surinfection s'ajoute toujours à un moment ou à un autre pour rendre encore plus complexe le tableau que nous allons nous efforcer de décrire.

Les vésicules se développent progressivement vers des bulles qui se troublent, se regroupent en bouquets, puis confluent pour former des nappes à contours nets, orbiculaires. Le liquide dans ces nappes n'est pas sous tension, mais à un moment donné les nappes ainsi formées se déchirent, donnant lieu à un suintement proportionnel à la surinfection cutanée. Rapidement le contenu de ces vésiculo-bulles s'organise en croûtes d'abord melliceliques, ensuite noirâtres qui évoluent vers la décustation, laissant libre une surface rouge cruentée, bordée par un liseré de décollement épidermique, à contours plus ou moins géographiques.

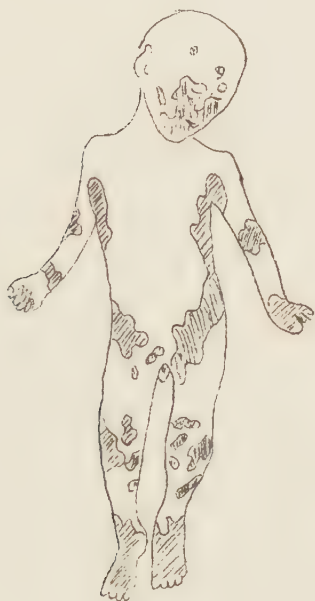
Tous les éléments d'une même région ne sont pas forcément au même stade d'évolution, et il est courant de rencontrer au même endroit des éléments d'âges différents, associés dans toutes les combinaisons possibles.

L'érythème peut prendre divers types : souvent on trouve des érythèmes plus ou moins plats, avec des croûtes de squames périphériques.

Sur le fond érythémateux permanent, les poussées font apparaître des éléments vésiculeux caractéristiques qui donnent à la dermatose un aspect polymorphe. Ces lésions ne s'accompagnent en règle générale pas de prurit ; bien que GOIJMAN, RABINOVITCH et GRUNZPAN aient rapporté 1 cas de prurit des membres, et que FANDEEV et SERDIKOV aient rapporté un autre cas de prurit génital. Le signe de NICOLSKY n'est jamais retrouvé.

B) Topographie

Elle est tout aussi caractéristique que la morphologie, caractéristique par sa symétrie, par sa localisation péri-orificielle et aux extrémités, d'où le nom d'AKRODERMATITIS. Mais si ces régions sont les plus fréquemment atteintes, les lésions dermatologiques de l'Ae frappant aussi les plus de flexion, les zones frottement et le cuir chevelu (Voir schéma).



Topographie de l'atteinte
dermatologique de l'Ae
d'après Söderling (1936)

La région péri-buccale est souvent celle de la primo-atteinte, c'est aussi la plus fréquemment atteinte. L'atteinte des autres régions péri-orificielle, est dans l'ordre de fréquence décroissante : la région péri-anale, péri-génitale, péri-nasale, péri-oculaire et péri-auriculaire.

Les gros plis de flexion sont également touchés : les inguinaux sont quatre fois plus touchés que les plis axillaires ; les genoux, les coudes, les chevilles ne sont pas exemptés. Les extrémités des membres sont les sièges typiques des lésions dermatologiques auxquelles s'associent les lésions unguéales.

LES TROUBLES DES PHANERES

Ils sont faits de deux ordres de phénomènes :

- la perte des cheveux, des cils et des sourcils,
- la dystrophie unguéale.

A) La perte des cheveux s'observe dans 85 p. cent des cas pour MARGILETH, dans 96 à 97 p. cent des cas pour WINKELMAN, HEITE et ODY. Son début est souvent très précoce (WINKELMAN et WELLS ont observé un cas d'alopécie à la naissance même et c'est le premier signe pour KELLY et ANDERSON) et son évolution se fait par poussées. L'alopécie n'est pas un signe précoce de rechute. La perte des cheveux peut être partielle ou totale, mais la repousse est complète lors de la rémission. Lorsque la perte des cheveux est partielle, elle intéresse aussi bien leur qualité que leur quantité.

I°- Qualité : la chute des cheveux normaux laisse apparaître une sorte de duvet fin et court, duvet soyeux et pâle, qu'on arrache facilement. Tandis que les cheveux normaux restent longs, apparemment sans fragilité particu-

lière et de coloration normale.

2°- Quantité : la chute des cheveux est plus ou moins importante selon les malades et selon les poussées, laissant généralement place à des plaques d'alopecie plus ou moins confluentes, de topographie plus souvent pariéto-occipitales ou temporales.

Lorsque la perte des cheveux est totale, elle peut l'être soit d'emblée, soit secondairement, l'alopecie totale n'étant que la phase ultime d'une alopecie partielle évolutive.

La chute des cils et des sourcils peut elle aussi être partielle ou totale ; elle est un peu moins fréquente que la perte des cheveux : selon HEITE et ODY, pour 58 cas de chute de cheveux, on observe :

43 cas de chute des sourcils

41 cas de chute des cils.

B) L'atteinte des ongles : elle est faite d'onyxis et de périonyxis ; elle est quasi constante : 95 à 96 p.cent des cas.

1°- L'onyxis : rarement précoce, elle est faite d'une altération de l'ongle qui est strié, cannelé ou partiellement détruit ; assez fréquemment même l'ongle prend un aspect verdâtre évoquant une moniliase.

2°- La périonyxis : purement érythémateuse au début, se transforme en lésion vésiculobulleuse et pustuleuse, s'étend à la face postérieure des phalanges qui sont ainsi boursoufflées. Lors de la rupture de ces vésiculobulles, il se forme une nappe suintante qui est séparée de l'ongle par un liseré surélevé véritable bourrelet dont l'atteinte, combinée à l'onyxis, a parfois pour résultat de faire tomber un ou plusieurs ongles.

Le reste de la pilosité de l'organisme, pilosité pubienne, axillaire, sus-labiale ... etc ..

ne semble pas subir d'influence particulière liée à l'évolution de cette maladie.

L'atteinte phanérienne est l'un des signes cardinaux de la maladie ; mais elle n'est caractéristique qu'en présence des autres signes cliniques.

LES TROUBLES OCULAIRES

Leur manifestation clinique la plus courante est la photophobie. Le petit malade, habituellement bien éveillé, mais recroquevillé sur lui-même, se détourne spontanément de la lumière, ce qui l'amène souvent à se coucher sur le côté, dos tourné à la fenêtre ; il garde souvent les yeux fermés même quand il ne dort pas et de temps en temps les ouvre brièvement pour observer l'examineur ou l'infirmière qui s'approche de lui.

Lorsqu'il est obligé de se coucher sur le dos, maintenu en perfusions par exemple, il passe alors le bras sur les yeux pour les protéger de la lumière. Cette photophobie est due à l'atteinte des différentes tuniques oculaires :

- oedème palpébral, ectopion (HARE SCHLESSINGER)
- blépharite simple ou ulcéreuse, atteignant de préférence les angles des yeux (LOPEZ LINARES)
- kérato-conjonctivite unilatérale extensive conduisant à une cécité unilatérale (ANZYCOWA)
- dans un cas il y a une atrophie papillaire sans qu'on puisse dire si elle est due à la maladie ou au traitement (ETHERIDGE).

ATTEINTE DES AUTRES MUQUEUSES

Leur fréquence est très variable suivant les auteurs, mais en général assez faible cette atteinte est faite de :

- 1°- Muqueuse buccale : perlèche, ulcérations

de la cavité buccale faite, plaques blanches plus ou moins diphtéroïdes, oedème des lèvres, glossite : langue dépapillée avec des plaques blanchâtres (VILANOVA, MORAGAS, PRANDI), langue scrotale (PIPPER); salivation épaisse, filante et abondante qui fut le premier signe de rechute dans un cas de POIRES ; stomatite ; dysphagie et dysphonie attestant l'atteinte de la muqueuse pharyngée et laryngée.

2°- Sont aussi atteintes les muqueuses auriculaires avec raghades des oreilles, ano-vulvaire avec des fissures (HODGSON JONES), nasale avec rhinite séreuse.

LES TROUBLES DIGESTIFS

C'est avant tout et presque exclusivement la diarrhée, présente dans 90 p.cent des cas. Elle a été diversement décrite, mais en définitive ne semble pas présenter de caractères très particuliers. Signe très important de l'Ae, mais non constant (DEGOS DELZAUT) la diarrhée survient généralement après l'éruption cutanée, mais dans quelques observations, elle constitue le premier signe de la maladie. Elle est faite de selles fréquentes dans la journée, généralement abondantes et fétides, parfois mousseuses, d'aspect graisseux, ou alors grumeleuses ou mucoïdes. Cette diarrhée entraîne généralement une déshydratation rapide nécessitant une rééquilibration hydroélectrolytique par voie veineuse.

L'un des premiers signes à disparaître sous le Direxiode, la diarrhée est aussi l'un des modes les plus fréquents de la rechute, elle s'accompagne de météorisme abdominal.

L'anorexie est plus ou moins importante selon la gravité de l'atteinte, liée aussi bien à l'atteinte de la muqueuse bucco-pharyngée qu'aux troubles du comportement. Le retentissement

sur le développement staturo-pondéral de la diarrhée et de l'anorexie ne tarde généralement pas à se faire sentir.

LES TROUBLES PSYCHIQUES

Leur fréquence est aussi très diversement appréciée : 39 à 40 p.cent pour MARGILETH, WELLS et WINKELMAN, 96 p.cent pour HEITE et ODY.

Généralement on est en présence d'un enfant replié sur lui-même, gémissant continuellement et pleurant dès qu'on l'approche. Parfois c'est un enfant prostré et anxieux, qui ne s'intéresse absolument pas à son entourage, aussi bien à sa maman d'ailleurs qu'à l'examineur.

Malgré ses yeux généralement fermés, du fait de la photophobie, c'est un enfant insomniaque.

L'impression générale qu'on a est d'être en présence d'un petit malade extrêmement misérable. Cependant, malgré sa gesticulation très réduite, son peu de relations avec l'entourage et son hypotrophie staturo-pondérale qui laissent croire qu'apparemment il est moins jeune que son âge (WELLS KIERLAND), son développement psychomoteur est souvent tout à fait normal (HARE SCHLESSINGER, WEAKLEY, LINDSTROM GRUPPER et ATTAL). LOPEZ LINARES signale un cas de retard psychomoteur, de même PORTONNOY et MARSDEN, tandis que DUVERNE, VILLE et GOQUE rapportent un cas de l'Ae chez un débile, et que WELLS et WINKELMAN rapportent un cas où sont apparues des convulsions liées très probablement aux métastases cérébrales d'un réticulo-sarcome médiastinal.

Ces troubles du comportement suivent la même évolution que la maladie, et pratiquement du jour au lendemain, lors de la rémission, l'enfant change du tout au tout, s'intéresse à ce qui se passe autour de lui, s'amuse avec son

infirmière.

Chez l'enfant plus grand et chez l'adulte, l'atteinte psychique est beaucoup moins importantes, et souvent se résume à un aspect triste et déprimé (ORBANEJA), mais dans un cas de LINDSTROM, malgré un QI à 90 on a constaté des signes neurologiques que l'on a tenté d'expliquer par une gliose cérébrale chez un malade de 30 ans.

SIGNES GENERAUX

La fièvre est fréquente, rarement très élevée (38 à 38°5) elle est en rapport avec la surinfection cutanée presque constante.

L'asthénie, difficile à apprécier chez le jeune enfant semble fréquente, plus ou moins importante.

Le retard staturo-pondéral est d'autant plus important que l'enfant est plus jeune, et varie selon l'importance de l'atteinte. Si dans de très nombreux cas il est lié aux troubles gastro-intestinaux, dans d'autres, il existe en dehors de tout trouble digestif (PORTNOY MARS DEN).

Il s'accompagne souvent de signes de carence multiple, notamment carence vitamino-calcique avec ostéoporose et incurvation des os longs, carence en fer avec anémie hypochrome et pâleur.

Mais lors de la rémission, l'enfant gagne rapidement du poids et rattrape sa taille et son poids normaux (BRIAN ENWISLE : cas de deux jumeaux dont l seul atteint, a rattrapé son frère lors de la rémission). Chez l'adulte, les signes généraux sont très réduits, ou absents.

FORMES CLINIQUES

-:-

Elles sont difficiles à individualiser, mais on peut retenir selon les signes cliniques :

a) Les formes incomplètes :

- Sans troubles digestifs : observation de DEGOS DELZANT et TOURAINE chez un garçon de 14 ans, atteint assez tardivement à 4 ans.

- Sans atteinte des extrémités et sans trouble des phanères :

observation de DUVERNE, VILLE et GOQUE chez un garçon de 2 ans débile congénital atteint à 2 mois.

Observation de BEYER chez un garçon de 3 ans, atteint à 1 mois et qui a gardé sa chevelure normale lors de la première poussée, alors que les ongles étaient atteints ; lors de la rechute les cheveux sont tombés, mais il n'y avait aucun trouble digestif.

b) Selon les lésions cutanées : on peut distinguer, en fonction du type prédominant :

- une forme hyperkératosique (DEGOS)
- une forme vésiculobulleuse
- une forme érythématosquameuse (ROBERTSON PUTZ).

En fonction de l'âge du début on peut parler :

I°- des formes congénitales qui naissent avec des signes cliniques de l'Ae et qui complètent leur tableau par la suite (WINKELMAN et WELLS). Elles sont très rares : 2 cas sur 65.

2°- des formes néonatales précoces qui apparaissent avant l'âge de 1 mois ; nous en avons recensé 8 sur 65 soit 12,5 p.cent.

3°- des formes à début tardif, dont les premiers signes n'apparaissent qu'à partir de l'âge de 1 an. Nous en avons recensé 9 sur 65 observations soit à peu près le même pourcentage que les formes néonatales précoces.

COMPLICATIONS

Les complications les plus fréquentes de l'Ae sont liées soit à la diarrhée, soit à la surinfection des éléments cutanés, soit enfin à l'atteinte oculaire.

En effet il n'est pas rare que la diarrhée profuse déclenche chez le jeune enfant au système de régulation hydroélectrolytique hypersensible une déshydratation aiguë appelant une réhydratation intra-veineuse d'urgence.

A cette déshydratation se surajoute presque toujours une dénutrition importante due à l'anorexie et aux lésions buccales. Mais l'équilibration n'est que difficilement obtenu du fait de la continuation des pertes liquidiennes par les selles, ce qui fait qu'on balance constamment entre la déshydratation et la surcharge en eau.

STEVENSON, FIDONE et LELAND d'une part, WINKELMAN et WELLS d'autre part ont décrit des cas d'exitus par choc ; UNGLAND quant à lui a publié le cas d'un enfant mort au cours d'une perfusion pré-tibiale.

Cette perfusion prolongée, imposant une immobilisation elle aussi prolongée, est l'un des facteurs favorisant des complications infectieuses dont la plus fréquente est la broncho-pneumonie qui assez souvent est fatale

(ORBANEJA, MARGILETH, SCHULTZ, WINKELMAN, DANBOLT, MOYNAHAN, LOPEZ LINARES).

Cette complication peut survenir au cours de la première poussée, ou alors au cours d'une rechute sévère.

A côté de la bronchopneumonie il faut signaler des cas d'otite bilatérale, un cas de panaris du pouce (PORTNOY) et même un cas de moniliase généralisée qui n'a pas pu être rattrapé (WEDDER). Rappelons pour mémoire l'ostéoarthrite de la hanche que nous rapportons dans notre observation.

Une autre complication qu'il convient de signaler est la possibilité de cicatrices chéloïdes (NEINMAN, PIERSON et MANCIAUX) dont l'importance n'est pas que d'ordre esthétique étant donné le risque, si limité soit-il, d'une dégénérescence maligne ultérieure.

Quant aux complications oculaires, elles vont de l'atteinte des diverses tuniques oculaires avec diminution de l'acuité visuelle, à la cécité unilatérale (ANZYCOWA). Pour être plus précis, citons l'observation de WIRSCHING (1962) rapportant le cas de deux malades de SUNDAL (1957), une fille et un garçon qui, après cinq ans d'un traitement mal suivi par le Direxiode, présentaient encore des lésions dermatologiques, et surtout une atteinte oculaire dont WIRSCHING donne la description anatomique suivante : "the ophtalmologica findings were about the same in both of them ; both had conjunctivitis ; in addition the girl had blepharitis while the boy was slightly photophobic. In the upper part of the cornea, radial fan-like stripes were seen, because of this cornea had a somewhat wavy appearance as its thickness varied. Along the upper part of the limbus there was a cornified approximately 1 mm wide ribbon that was both intra and subepithelial. There were also scattered small superfi-

cial opacities in the central parts of the corneas. In the girl there was also a superficial opacity with ingrowth of blood vessels in the lower half of the left cornea.

The fluorescein test was negative. The remaining ophthalmological investigations showed normal findings, apart from astigmatism; there was no sign of retinal changes".

(Ludvig WIRSCHING : "EYE SYMPTOMS IN Ae" Acta Ophtal. vol. 40, 1962).

SCHEMA : 3



Schéma du fond d'oeil de la fille à l'admission
avec une bande bordante , des stries
radiaires et des opacités centrales
d'après Ludvig WIRSCHING, Jr.
(Acta Ophthalmologia vol.40, 1962)

Ces lésions oculaires ainsi que l'atteinte dermatologique furent guéris par la simple augmentation des doses du Direxiode.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Devant ce tableau clinique, divers examens complémentaires ont été proposés pour essayer de saisir le stigmate biologique spécifique de la maladie, étape nécessaire à tout progrès dans la recherche de la pathogénie de la maladie. Nous irons des plus courants aux plus élaborés.

- LA NUMERATION-FORMULE sanguine montre généralement une petite anémie hypochrome à 3,8 ou 4 millions, une petite leucocytose à 8 000 ou 10 000 globules blancs avec polynucléose, ce qui s'explique bien par la quasi permanence de la surinfection cutanée.

- LA VITESSE DE SEDIMENTATION est en règle générale normale ou un peu élevée ; elle ne s'élève franchement qu'en cas de complication.

- L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES DU PLASMA montre généralement une hypoprotidémie avec diminution prépondérante de la fraction albuminique, mais aussi chute légère des gamma-globulines, tandis que les alpha 2 s'élèvent modérément.

A L'IMMUNO-ELECTROPHORESE, BEYER a trouvé une absence de gamma A.

- LA COPROCULTURE est positive à candida albicans dans 50 à 70 p.cent des cas selon les auteurs, champignon que l'on retrouve aussi bien dans les prélèvements de bouche que sur les ongles, et même quelquefois dans les lésions cutanées.

- L'INTRADERMOREACTION A LA CANDIDINE donne des résultats très hétérogènes liés très proba-

blement à la différence des techniques et des doses utilisées.

- L'étude du TRANSIT DIGESTIF a elle aussi donné des résultats fort divers : dans 18 cas seulement, soit 10 p.cent des 180 cas de HEITE et ODY on signale des selles grasses, sans que la fraction lipidique prédominante soit constante, bien que DANBOLT trouve une nette diminution de l'absorption des graisses neutres. ILIC et LALEVIC (1958) trouvèrent un taux de lipides totaux abaissés dans le sang (398 mg %/.) ; GIANOTTI en 1959 trouva une forte déviation au profit de la fraction lipoprotéinique migrant lentement (86 p.cent) avec quotient

$$\frac{\text{taux à migration lente}}{\text{taux à migration rapide}} = 6,3 \text{ au lieu de } 1,5$$

résultats confirmés en 1959 par POIRES, ce qui tendrait à démontrer une destruction plus lente des grosses molécules lipoprotéiniques.

On a aussi cherché une insuffisance enzymatique, et dans cette voie, UNGLAND rapporte en 1952 un cas de FIBROSE KYSTIQUE DU PANCREAS (vérifié anatomiquement). HARE et SCHLESSINGER en 1956, WELLS et WINKELMAN en 1961 trouvent par sondage duodénal une baisse ou une absence de l'activité trypsique. ROMEO et MATTINA trouvent une diminution de la lipase pancréatique. MANZUR et CESTANEDO en 1962 publient un cas de coma diabétique, tandis que WELLS et WINKELMAN rapportent une hypoglycémie.

- Recherchant un trouble dans le métabolisme des protéines, ORBANEJA et AGUILAR trouvent dans la chromatographie des acides aminés urinaires une diminution de l'acide glutamique, de la valine et de la méthionine. Après traitement spécifique la chromatographie des acides aminés urinaires se normalise tout à fait.

- EXAMENS HISTOLOGIQUES

Les examens histologiques de la peau n'ont montré que des signes inflammatoires communs.

MOYNAHAN et coll. trouvèrent une réduction de l'activité enzymatique (succino-déshydrogénase et leucine-amido-peptidase) de la muqueuse intestinale ; l'examen histologique de la muqueuse duodénale et jéjunale était normal, mais la microscopie électronique montra des images anormales avec un grand nombre de vésicules intracytoplasmiques et des espaces cellulaires augmentés.

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

-:-

1°- BRANDT en 1936 considérait que l'Ae résultait du déficit de l'organisme de l'enfant en une substance non encore définie, que seul le lait maternel pouvait apporter. Son hypothèse se fondait essentiellement sur la constatation que les premiers signes de la maladie apparaissent généralement à la période du sevrage. Pour guérir les petits malades, il suffirait donc de leur apporter du lait maternel en quantité suffisante pour palier ce déficit. Ce qui fut fait, et permit la guérison de quelques enfants (DANBOLT, BOGNER, HAXTHAUSEN), succès que plus tard HANSSON tentera d'expliquer par la faiblesse de la dose de tryptophane contenu dans le lait de femme par rapport au lait de vache.

Mais nous avons vu plus haut que si on ne peut nier une corrélation entre le sevrage et le début de la maladie, et si cette corrélation apparaît comme étant plus grande que si elle était due au simple hasard, HEITE et ODY n'ont pas pu établir statistiquement qu'il existe entre ces deux ordres de faits, une relation de cause à effet. Les nombreux échecs du traitement de l'Ae par le lait maternel ne seront donc pas une surprise (ROBERTSON PUTZ).

2°- DANBOLT et CLOSS pensent pour leur part que la maladie est due à une atteinte intestinale primitive (alcalose intestinale) qui provoque des désordres métaboliques responsables des symptômes cliniques.

3°- Au vu d'un cas chez lequel il a découvert une fibrose kystique du pancréas, UNGLAND fait de l'Ae une forme clinique particulière de cette affection.

4°- En se fondant sur les études analytiques des enzymes pancréatiques après sécrétine qu'il trouve normaux, BLOOM D. en vient à la conclusion que le facteur fondamental est un vice de la digestion dû à une substance inconnue, mais non un déficit enzymatique pancréatique.

Cette hypothèse sera reprise et précisée plus tard par OLLE HANSSON.

5°- LE CANDIDA ALBICANS, très fréquemment retrouvé dans les observations d'Ae, a été incriminé comme étant le primum movens de la maladie. La guérison spectaculaire des deux malades de WHITEMORE et GIANOTTI en 1959 par la NYSTATINE semble plaider en faveur de cette hypothèse. Malheureusement les échecs des antifongiques dans cette affection sont infiniment plus courants.

Les deux hypothèses pathogéniques les plus consistantes, nous semble-t-il, reprenant en partie les précédentes, ont été émises d'une part par MOYNAHAN et d'autre part par OLLE HANSSON.

6°- Pour MOYNAHAN l'Ae obéit à un déterminisme génétique et admet pour cause immédiate un déficit enzymatique.

Les troubles sont déclenchés par une substance toxique provenant de l'incapacité de l'organisme (muqueuse intestinale) à métaboliser une protéine hypothétique (dipeptide ou tripeptide) du fait de la carence de cet organisme en un enzyme spécifique, substance toxique incomplètement disloquée en acides aminés et par conséquent qui, anormalement présente dans le tube digestif, est absorbée par l'intestin.

Cette hypothèse a été bâtie à partir de l'examen histochimique du duodénum et du jéjunum de deux patients qui avaient positivement réagi au Direxiode ; en effet MOYNAHAN et ses collaborateurs trouvèrent dans cette muqueuse intestinale une réduction de l'activité enzymatique (succino deshydrogénase et leucine amido peptidase).

L'examen histologique de la muqueuse duodénale et jéjunale était normal, mais le microscope électronique révéla des images anormales avec un grand nombre de vésicules intracytoplasmiques et des espaces intercellulaires augmentés. JAWETT soutient cette hypothèse en y apportant un argument supplémentaire dans le fait que la PENICILLAMINE qui est un chélateur améliore la repousse des cheveux des malades.

L'action du Direxiode a été comparée à celle de la bêta diméthyl cystéine (Pénicillamine) dont cette propriété a été utilisée pour prévenir la formation de lithiase cystinique en cas de cystinurie.

Il est tentant de penser que l'un des résidus du polypeptide toxique serait de la cystine ou de la cystéine. L'expérience du Dr JAWETT montre que la substance toxique pourrait intervenir d'une manière spécifique sur la synthèse de la kératine, si bien que l'alopécie et les troubles de croissance des ongles seraient des signes constants de la maladie.

Cette hypothèse se fonde essentiellement sur l'idée généralement admise que le Direxiode n'est pratiquement pas absorbé par la muqueuse intestinale. Mais NORMAN et coll. ont montré (1943) que si l'on mesure l'absorption intestinale du Direxiode par l'évolution du taux de l'iodémie plasmatique au cours d'un traitement par ce dérivé, on constate une augmentation progressive de cette iodémie qui, en 8 jours chez un malade recevant en moyenne 1 comprimé

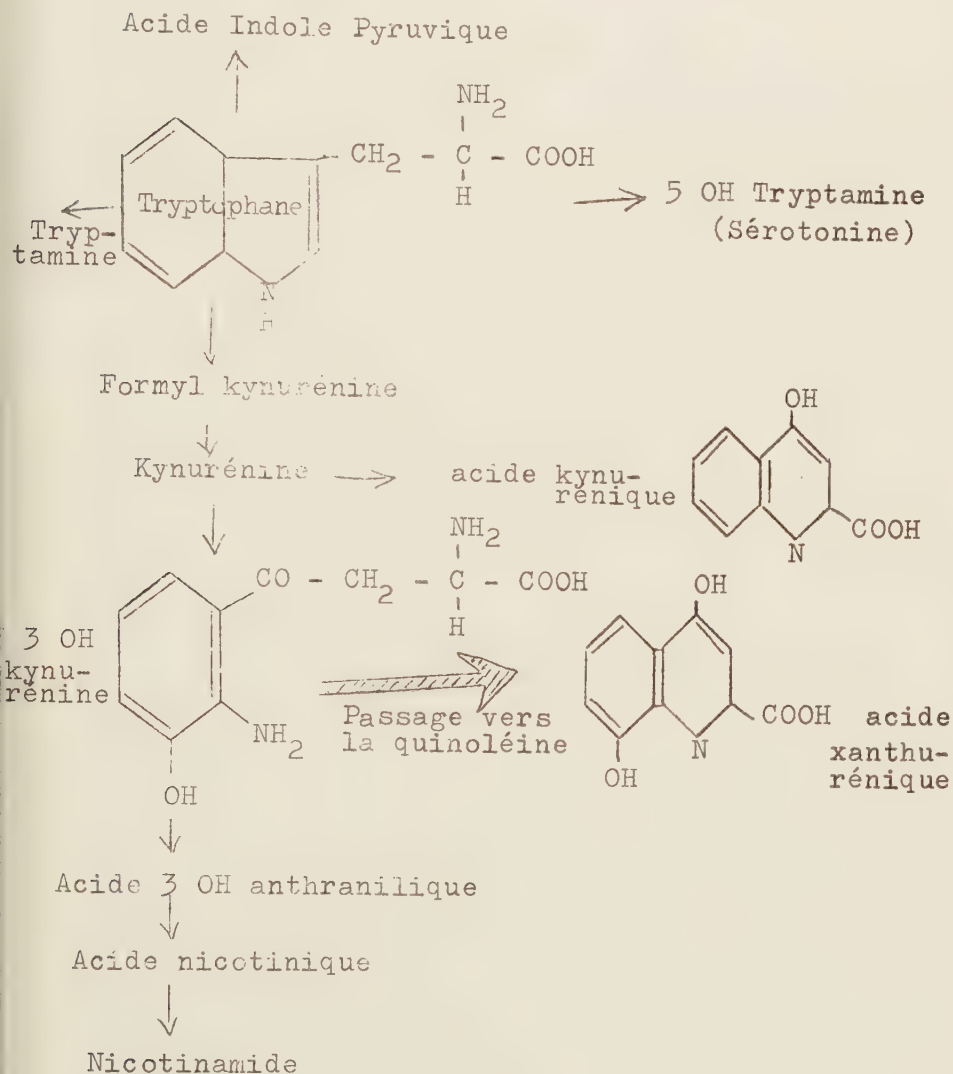
(210 mg) de Direxiode par jour, se chiffre à 172,25 microgrammes pour 100 cc de sang. Nous verrons cependant plus loin que le substituant halogéné (l'iode dans le cas présent) de la 8-OH-QUINOLEINE, ne joue probablement pas un rôle déterminant dans l'action du Direxiode.

7°- Quant à OLLE HANSSON, il pense que la maladie est due à une déviation du métabolisme normal du TRYPTOPHANE. Par cette déviation métabolique consécutive à une erreur enzymatique, il se produit un métabolite anormal qui donne des effets toxiques sur l'épithélium cutané et intestinal. Cela donne à penser que la configuration spatiale de ce métabolite anormal est si proche de celle du dérivé halogéné de la 8-OH-QUINOLEINE que cette dernière peut en prévenir les effets toxiques soit par compétition, soit par blocage enzymatique.

Dans la littérature, l'épreuve de surcharge en tryptophane a été faite par DANBOLT et CLOSS qui, en 1942, notèrent chez un malade une élimination urinaire plus importante d'acide xanthurenique, parallèlement à une exacerbation de la maladie ; en effet, surchargeant leur malade avec 2500 mg de L tryptophane par voie orale, ils constatèrent le jour même de l'administration, une rechute avec photophobie, érythème péri-buccal et péri-oculaire, puis troubles du comportement et extension de l'éruption. Tout rentra dans l'ordre en 6 jours. Le jour de la surcharge, la réaction d'Erlich (indol) était positive dans les urines, mais l'élimination urinaire d'acide xanthurenique n'atteignit son maximum qu'au 3e jour.

De même BEYER rapporte le cas de 3 malades chez lesquels une surcharge en tryptophane fut suivie d'une recrudescence des troubles cliniques.

OLLE HANSSON pense aussi que l'effet favorable obtenu par BRANDT sur l'Ae par le lait de femme est dû à sa pauvreté relative en tryptophane (20 mg pour 100 ml) par rapport au lait de vache (60 mg pour 100 ml). Il schématise ainsi le métabolisme du tryptophane et la déviation métabolique :



TRAITEMENT

-:-

Le traitement de l'Ae est depuis 1953 dominé par les dérivés halogénés de la 8 - OH - QUINOLEINE. Mais dans les observations antérieures à cette date historique, l'Ae était diversement traitée d'une part selon l'affection dermatologique dans le cadre de laquelle l'auteur tentait de l'intégrer et d'autre part selon l'hypothèse étio-pathogénique dans laquelle il se plaçait.

Ces traitements associaient souvent plusieurs drogues, ce qui, ajouté à l'évolution spontanée de la maladie faite de poussées et de rémissions, explique la difficulté que l'on éprouve pour interpréter l'action propre de chacune de ces drogues sur la maladie. Nous ne ferons donc que les passer très rapidement en revue :

1°- LE LAIT DE FEMME : ce traitement fut proposé par BRANDT en 1936, qui obtint effectivement 2 rémissions avec 100 ml de lait de femme par jour chez des nouveau-nés ; BOGNER en 1954, avec 500 ml de lait de femme obtient une amélioration rapide, mais une récurrence avec 800 ml de lait de femme ; DANBOLT en 1948 améliore passagèrement son malade avec du lait de femme ; HAXTHAUSEN en 1956 en ajoutant 500 ml de lait de femme au lait de vache guérit son malade ; SAMSOE-JENSEN en 1956 obtient une guérison après deux mois de traitement dans un cas, et une amélioration nette dans l'autre ; il faut y ajouter les cas de BRIAN ENTWISLE et SCHULZE et WINKELMAN chez lesquels il a fallu ajouter

du lait de femme au Direxiode pour obtenir la guérison de leurs malades.

Mais concernant le lait de femme, il existe des observations opposables à celles suscitées: HANSSON (1963) : récidive lorsque l'on remplace le lait de vache par le lait de femme ; MARGILETH (1963) : après 6 jours de lait de femme, récidive périorificielle avec diarrhée; SCHNEIDER (1963) : aucune amélioration avec du lait de femme ; ROBERTSON PUTZ ... etc ..

2°- Les ANTIBIOTIQUES ET LES SULFAMIDES à cause de la surinfection quasi constante.

3°- A.C.T.H. et CORTICOIDES : UNGLAND (1952), STUART (1962), HARADA (1963).

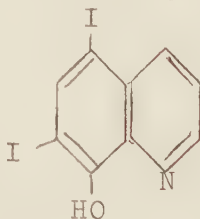
4°- EXTRAITS THYROIDIENS : GUY (1927), DANBOLT (1948), SUNDAL (1957).

5°- TRANSFUSIONS DE SANG, VITAMINES, MESURES DIETETIQUES : (régime sans graisse, sans gluten, sans tryptophane).

6°- ANTIFUNGIQUES : GINOTTI, WHITEMORE

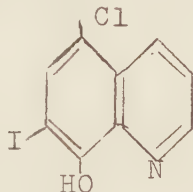
7°- CHELATEUR : JAWETT (1963) avec de la Pénicillamine.

Mais depuis 1953, l'application à l'Ae du traitement par le DIREXIODE par DILLAHA sur les conseils de SCHOLMOWITZ change rapidement le visage de la maladie. Le Direxiode ou 5,7 DI- IODO-8-HYDROXY-QUINOLEINE (synonymes : Enterosept, Dioxyquin, Di iodochinolin, Searlequin, Diochinol, Dioxyclin), dont la formule spaciale est la suivante :

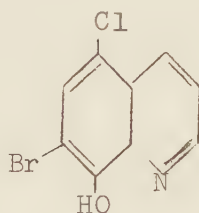


se présente sous forme de comprimés à 210 mg. Mais pour les préparations à incorporer dans des onctions, on le trouve sous forme d'une poudre jaune contenant 63,9 p.cent d'iode. A cet effet, il convient de signaler que la poudre de Direxiode est insoluble dans l'eau, soluble dans les acides et les alcalis, et qu'elle exclut les émulsions de zinc. Si le Direxiode est le dérivé le plus communément utilisé, il en existe d'autres qui ont manifesté une certaine efficacité dans cette affection ; c'est le cas de :

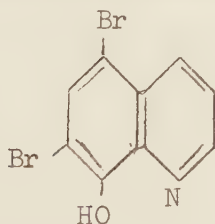
- 1'Enterovioforme ou 5,7 chloro iodo 8 hydroxyquinoléine (Enterokinol ou Vioforme)



- le Sterosan ou 5,7 dichloro 8 hydroxyquinoléine



- le Fenilor ou 5,7 dibromo 8 hydroxyquinoléine



Les effets des dérivés halogénés de la 8 OH quinoléine sont connus depuis longtemps sur les amibiases et autres affections intestinales par les protozoaires, et sur les affections vagina-

les à trichomonas. C'est ainsi qu'une étude récente de l'école d'Alger portant sur 134 malades (LEBON, LENTENNEGER, STORA et ILLOUL) sur l'action de l'Enterovioforme dans les affections de l'intestin conclut, confirmant les travaux antérieurs de BONFILS et PENES, à :

- l'excellente tolérance du médicament même à dose très élevée
- l'absence de contr'indication
- la régularité des bons résultats sur les diarrhées infectieuses et amibiennes
- les moins bons résultats sur les amibiases chroniques et les lambliaoses
- l'action intéressante dans les colites chroniques non spécifiques, en particulier dans les formes avec anorectite.

Plus spécialement l'action du Direxiode sur les affections dermatologiques traitées par voie externe par des onctions était connue (LEIFER, STEINER) pour être principalement antibactérienne et antifongique. Il faut dire, pour ce qui est de la tolérance du médicament appliqué sur les lésions cutanées que sur les 150 observations, on ne signale que 6 cas d'irritation locale dont un seul a été vérifié comme étant effectivement lié à une réaction de sensibilisation par le Direxiode.

Après la prise orale du médicament, il était généralement considéré que le passage à travers la muqueuse intestinale était presque nul. Cependant en 1963 HANSSON trouva 3 à 5 p.cent de la dose absorbée dans l'urine, et en 1958, pour GRUPPER et ATTAL, ce seraient les 10 à 15 p.cent du Direxiode qui passeraient la barrière de la muqueuse intestinale.

Les observations de ILIC LALEVIC, PROWROZNY (1959), POIRES (1959), BEREIC (1960), PAPUZINSKY en 1960 sur le traitement de l'Ae par l'Enterovioforme, de GENTELE et LODIN en 1958 avec le

Sterosan, de HANSSON en 1963 avec le Fenilor, font apparaître que l'essentiel dans cette activité n'est pas le substituant halogéné, mais le constituant de base oxyquinoléique.

Pour apprécier l'effet du Direxiode sur l'Ae, il faut comparer l'évolution de la maladie avant 1953, date de la découverte de l'action du Direxiode sur l'Ae, et depuis 1953 dans les cas où le Direxiode a été utilisé.

Nous reportant pour la période précédant 1953, au travail de HEITE et ODY qui ont recensé dans la littérature 35 observations ; ces 35 cas, avec les divers traitements essayés à l'époque et compte tenu du génie propre à la maladie, évoluent de manière suivante (voir tableau).

Ce tableau montre que :

30 p.cent	des enfants	meurent	entre 3 et 10 mois
50 p.cent	"	"	avant 30 mois
98 p.cent	"	"	avant 12 ans

Devant un cas d'Ae avant 1953, le pédiatre était donc pratiquement certain de perdre son petit malade.

Dans les 65 cas que nous avons retenus dans la littérature depuis 1953, excluant tous ceux qui n'avaient pas été suivis, nous notons que l'âge des malades, 60 fois indiqué est le suivant :

- 17 malades sont âgés de moins de 1 an
soit 28,3 p.cent
- 11 malades ont entre 1 an et 2 ans $\frac{1}{2}$
soit 18,3 p.cent
- 24 malades ont entre 2 ans $\frac{1}{2}$ et 10 ans
soit 40 p.cent
- 8 malades ont plus de 10 ans
soit 13,8 p.cent

Nous remarquons déjà que l'Ae n'est plus une maladie du nourrisson mais du grand enfant



Courbe de la mortalité de l'Ae d'après les
35 cas relevés par HEITE et ODY avant
l'avènement du traitement par les dérivés
halogénés de la 8 OH QUINOLEINE en 1953

(Der HAUTARZT . Zeitschrift für Dermatologie
Vénérologie und Verwandte Gebiete : 17.
Jahrgang - Heft 2 - Februar 1966)

(35 p.cent des malades entre 1 et 10 ans contre 28 p.cent de moins de 1 an). Parmi ces 65 malades retenus, nous n'avons pas d'indication thérapeutique ou évolutive pour deux malades (cas 3 et 4 de SCHULTZ).

- 11 malades n'ont pas été mis au traitement par le Direxiode dont :

1 cas traité par Pénicillamine avec repousse des cheveux (JAWETT)

2 cas guéris par la Nystatine (WHITEMORE, GIANOTTI)

3 améliorations spontanées dont une contemporaine à la survenue d'une menstruation (WEDDER)

5 exitus

- 52 malades ont été traités par les dérivés halogénés de la 8-OH-QUINOLEINE avec l'évolution suivante :

4 résultats non explicités soit 7,6 p.cent

5 résultats nuls avec 3 exitus dont 1 cas de LOPEZ LINARES dont le malade a succombé à une bronchopneumonie malgré 2000 mg de Direxiode; et le dernier de WINKELMAN et WELLS décédé de bronchopneumonie quelques jours après le début du traitement ;

les deux autres résultats nuls sont les suivants :

GOIJMAN : aggravation avec Searlequin (dose non précisée)

VILANOVA et MORAGAS : échec du direxiode à 800 mg, mais amélioration par régime sans gluten.

On pourrait ajouter à ces cas, les deux observations de BRIAN ENTWISLE et SCHULZ et WINKELMAN dans lesquelles, malgré des doses élevées de Direxiode, un apport de lait maternel a été nécessaire pour déclencher l'amélioration.

- 3 résultats modérés soit 5,7 p.cent

WEAKLEY : Direxiode 1 comprimé par jour chez un malade de 17 ans puis Vioforme : 65 mg

MARGILETH : 1 comprimé par jour chez un nourrisson de 4 mois

- 23 améliorations très nettes soit 44,2 p.cent

- 17 résultats très bons, considérés comme des guérisons, soit 32,7 p.cent.

En comparant ces diverses données, nous observons que :

a) avant le Direxiode 50 p.cent des malades mouraient avant d'atteindre l'âge de 2 ans $\frac{1}{2}$, dont 30 p.cent avant 10 mois.

b) depuis le Direxiode 71,6 p.cent des malades ont plus de 2 ans $\frac{1}{2}$ dont 13,3 p.cent ont plus de 10 ans.

c) sur les 63 malades suivis depuis le Direxiode et dont on a une indication sur l'évolution de la maladie :

11 n'ont pas reçu du Direxiode sur lesquels :

3 ont été améliorés spontanément (27,3 p.cent)

3 ont été guéris ou améliorés par une autre thérapeutique

5 sont morts sans traitement (45,4 p.cent)

52 ont été traités par le Direxiode avec :

76,9 p.cent de guérisons ou de très forte amélioration

5,7 p.cent de résultats modérés

9,6 p.cent de résultats nuls

7,6 p.cent de résultats non explicités.

Bien entendu les techniques modernes de réanimation hydroélectrolytique et l'antibiothérapie ont joué un rôle important dans ces résultats, mais le DIREXIODE apporte incontestablement une amélioration nette du pronostic de l'Ae. Cette évolution favorable s'obtient en 1 semaine à 5 mois, avec une moyenne de 1 mois $\frac{1}{2}$. Dans l'Ae, le Direxiode se donne par voie orale à dose variable selon les malades. Il ne semble en effet pas possible d'établir

une posologie standard compte tenu de l'âge et du poids des malades, tellement sont disparates et imprécises à ce sujet la plupart des observations publiées dans la littérature. Il apparaît cependant assez nettement que la pratique semble consacrer la méthode suivante: commencer par des doses faibles, de l'ordre de 1 comprimé par jour, et ensuite augmenter progressivement, assez rapidement si l'état clinique l'exige, jusqu'à la dose permettant la guérison clinique ; parfois cette guérison s'obtient avec des doses relativement faibles (NEINMAN, LAPIERE, KAMINSKY ont obtenu des améliorations importantes avec des doses de l'ordre de 1 c à 1 ½ c par jour) ; mais assez souvent on est obligé d'augmenter les doses de manière importante. Il ne faut pas alors craindre d'atteindre des posologies de l'ordre de 15 comprimés par jour (3 000 mg) si c'est nécessaire à l'amélioration de l'état du malade. Les doses les plus importantes ont été données par PIPPER (2 600 mg), chez un adulte de 46 ans, MOYNAHAN (3 000 mg) chez un enfant de 3 ans et surtout ETHERIDGE (3 600 mg) chez un enfant de 3 ans ½ pour obtenir une amélioration. Avec cette posologie d'ailleurs, ETHERIDGE a observé des complications oculaires à type de diminution de l'acuité visuelle ; nous y reviendrons dans le chapitre des complications liées au traitement.

HEITE et ODY ont montré que le maximum de guérisons s'obtient avec une moyenne de 880 mg (3 à 4 comprimés) par jour de Direxiode, et que le maximum d'échecs s'observe avec une moyenne de 568 mg (2 ½ c) par jour.

Les délais de guérison sont variables, de quelques jours à plusieurs mois (une semaine pour PIPPER et WEDDER, 5 mois pour HARE SCHLES-SINGER), mais en moyenne de 5 semaines pour les cas ne nécessitant que des doses moyennes.

La guérison ainsi obtenue doit être maintenue par un traitement d'entretien ; en effet, dans la majorité des cas (l'imprécision de la très grande partie des observations enlevant toute valeur aux chiffres que nous pourrions avancer à ce sujet), les tentatives de sevrage en Direxiode ont été très rapidement suivies de rechutes, en quelques jours ou en quelques semaines, rarement en quelques mois ou en quelques années. Le plus long recul ainsi observé dans nos cas semble être celui de ETHERIDGE chez un malade resté deux ans sans traitement et sans rechute.

Généralement les malades sont mis à un traitement d'entretien, à prolonger indéfiniment. La posologie du Direxiode en traitement d'entretien s'établit aussi par tâtonnements : à partir de la dose ayant permis la guérison, on diminue très progressivement la dose jusqu'à apparition des premiers signes de rechute ; la dose du Direxiode à donner en traitement d'entretien doit être légèrement supérieure à la dose-seuil ainsi établie.

Ce traitement d'entretien est par définition au long cours, et les observations de HARE SCHLESSINGER (5 ans), GRUPPER (6 ans) et surtout DANBOLT (15 ans) de traitement continu sans incident attestent de la bonne tolérance de ce traitement bien conduit. Mais il arrive souvent que la rechute survienne soit parce que le malade n'a pas continué à prendre régulièrement ses comprimés, soit chez un malade suivant méticuleusement les indications du médecin. Il est alors nécessaire d'augmenter les doses pour guérir à nouveau le malade (10 fois sur 14 dans nos observations). Certains ont même dû les doubler ou les tripler (BLOOM D.); parfois on a recours à un autre dérivé substitué de la 8-OH-QUINOLEINE (O. HANSSON), ou à l'introduction d'une autre drogue, par exemple

le lait maternel (BRIAN ENTWISLE, SCHULZE WINKELMAN).

Après la rechute, la dose du Direxiodé en traitement d'entretien est aussi généralement plus élevée.

-:-

COMPLICATIONS LIEES AU TRAITEMENT
PAR LE DIREXIODE

-:-

D'une manière générale, à dose modérée, le DIREXIODE est parfaitement toléré. Les rares complications que nous relevons sont de survenue tout à fait exceptionnelle. Depuis 1930, date de la découverte de leur action dans les amibiases intestinales, les dérivés halogénés de la 8 OH QUINOLEINE (DAVID N.A., JOHNSTONE H.G.; REED A.C., LAKE C.D.) ont acquis la réputation d'être bien tolérés et ne souffrir d'aucune contr'indication. Ceci se fondait essentiellement sur la croyance que ces drogues n'étaient pas absorbées par la muqueuse intestinale ; or, l'expérimentation clinique a montré :

1) que lors du traitement par le Direxiode, le PBI est élevé, de même l'iodurie, mais diminue quand on remplace le Direxiode par un dérivé de la 8 OH QUINOLEINE substitué par un autre halogène (BEYER).

2) une radio activité au niveau du corps thyroïde en donnant à l'enfant du Direxiode marqué à l'iode 131 (ATTAL 1958).

3) que 6 à 21 p.cent du DIREXIODE sont retrouvés dans les urines des dix premières heures sous forme glycuronoconjuguée (HANSSON BERGGREN); la recherche des sulfuroconjugués et la prolongation de la durée des dosages urinaires sur plus de 10 heures auraient probablement révélé des quantités plus importantes.

Et puis sur le plan clinique quelques complications ont été rapportées au cours des traitements oraux par le Direxiode, complications non liées à la présence du médicament dans l'intestin :

urticaire avec oedème de Quincke (SOLOMON)
"incompatibilité" (BELTRANI)
mais surtout ETHERIDGE rapporte le cas d'un enfant de 3 ans $\frac{1}{2}$, traité pendant deux ans 3 200 mg de Direxiode, mais chez lequel une rechute nécessitant une augmentation des doses à 3 600 mg amena en deux semaines une diminution de l'acuité visuelle pendant que les signes cliniques de l'Ae évoluaient vers leur rémission. L'atteinte oculaire était alors manifeste avec oedème maculaire, pâleur de la papille, dégénérescence pigmentaire, nystagmus et acuité visuelle des deux yeux à un sur dix. La rétrocession de ces signes oculaires a été rapide avec le retour de la dose du Direxiode à 3 200 mg.

HANSSON et BERGGREN qui rapportent le cas d'un enfant de 5 ans, sans antécédent familial d'atrophie optique et dont le fond d'oeil est normal avant le traitement, qui, après 14 mois d'un traitement par 2 000 mg de Direxiode présente : Nystagmus, diminution de l'acuité visuelle, ATROPHIE OPTIQUE. La diminution de la dose à 1 200 mg pendant 11 mois amène une amélioration.

Il semble donc qu'à partir de certaines doses, le Direxiode puisse atteindre le nerf optique, ceci étant peut-être favorisé par une prédisposition particulière de certains malades, et la traduction clinique la plus constante de cette atteinte étant la diminution de l'acuité visuelle, par opposition à la photophobie, plus courante comme signe clinique de l'Ae en évolution.

Sur un tout autre plan, la preuve de la fixation thyroïdienne de l'iode au cours du traitement par le Direxiodé apportée par ATTAL en 1958, doit inciter à éviter l'usage des dérivés iodés de la 8 OH QUINOLEINE (direxiodé et enterovioforme) dans les traitements au long cours, et ce, d'autant plus que LINDSTROM en 1963, en montrant que l'iodure de Potassium n'a aucun effet sur l'Ae malgré un équivalent d'Iode identique au Direxiodé, et GRUPPER et coll. en démontrant en 1958, l'inactivité sur l'Ae des 9 AMINO ACRIDINES et 4 AMINO QUINOLEINES, donnèrent la preuve que c'est uniquement le noyau 8 QUINOLEINIQUE qui est actif et non le substituant halogéné.

CONCLUSIONS

-:-

A l'occasion d'une observation d'Acrodermatitis Enteropathica de DANBOLT et CLOSS, passant en revue 65 observations recueillies dans la littérature, nous avons repris l'étude de cette maladie dont les signes cliniques débutsent généralement à l'âge du sevrage. Ils associent habituellement :

- des lésions dermatologiques typiques par leur morphologie et surtout par leur topographie symétrique à prédominance distale
- une diarrhée plus ou moins importante et sans caractères constants
- des troubles du comportement avec un air malheureux
- une photophobie intense
- une moniliase intestinale.

Le bilan biologique n'a pas encore permis de saisir le stigmatisme spécifique de la maladie.

Avant la découverte de l'action du Direxiode sur l'Ae en 1953 par DILLAHA, cette maladie tuait 50 p.cent des enfants avant l'âge de 2 ans et demi, et à 12 ans, 98 p.cent des enfants étaient morts.

Mais depuis le Direxiode, associé à une meilleure technique de rééquilibration hydro électrolytique et à l'antibiothérapie, 76,9 p.cent des malades sont guéris ou très fortement améliorés ; 71,6 p.cent des malades ont plus de

2 ans et demi et 13,8 p.cent sont âgés de plus de 10 ans. Le Direxiodé est très bien toléré, même à dose élevée pendant des années ; c'est un traitement au long cours pour cette maladie chronique. Les rares incidents à type de diminution de l'acuité visuelle à très fortes doses, d'ailleurs réversibles lorsqu'on diminue la posologie ne doivent pas faire craindre de monter, s'il le faut à 2 500 ou 3 000 mg par jour de Direxiodé si l'amélioration clinique en dépend.

Il reste cependant quelques cas d'échec du Direxiodé (9,6 p.cent) qui ne s'expliquent pas toujours par une insuffisance de la dose ou de la durée du traitement.

De même reste en suspens le problème de l'étiologie et celui de la pathogénie de l'Ae et par voie de conséquence celui de l'action pharmacologique du Direxiodé et des autres dérivés halogénés de la 8-OH-QUINOLEINE.

La porte demeure ainsi ouverte à l'investigation.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : Julien MARIE

Vu :
Le Doyen honoraire :
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - ANCZYKOVA et coll.
Polsk. Tyg. Cek : 20. 267 (1965).
- 2 - ATTAL J.
Journées pédiatriques : 197-204 (1958).
- 3 - BAIRD H.K.
Pediatrics 4. 730-734 (1949).
- 4 - BELTRANI G.
Dermatologia (Napoli) : 11.21-28 (1960).
- 5 - BEINHAUER
Arch. Derm. 21. 706 (1930).
- 6 - BERGGREN H.O.
Lancet 1. 7427 : 52 (1966)
- 7 - BEYER P. et coll.
Pediatrie Lyon (1966).
- 8 - BICIC M.
Zolstavstveni Vestnik Lubljano :
20.6.180 (1964).
- 9 - BLOOM D.
Arch. of Derm. : 76.3.378 (1957).
N.Y. State J.Med. : 60 3609-3616 (1960).
- 10 - BLOOM D. et SOBEL N.
Journ. Invest. Derm. 24. 167-177 (1955).
- 11 - BOURLON A., LELOUP R.
Arch. Belg. Derm. Syph. : 17 : 265-67 (1961).

- 12 - BRANDT T.
Acta Derm. Vener. (Stockh.) 17. 513-546
(1936).
- 13 - CHECINSKY I. AMMER D.
Przegl Derm.: 49 : 219-226 (1962).
- 14 - CICILIANI J.
Zeitsch. fur kind (Berlin) 89.2.170
(1964).
- 15 - COLVER T.
Proc. Roy. Soc. Med. 31: 1123-1124
(1938).
- 16 - DANBOLT N.
Acta Derm. Vener. (Stockh.)
28, 532-543 (1948),
31, 453-454 (1951),
36, 257-271 (1956).
T. Norske Laegeforen : 81, 469-472
(1961)
Hautartzt 15, 25-29 (1964).
- 17 - DANBOLT N. et CLOSS K.
Acta Derm. Vener. (Stockh.) 23,
127-169 (1943).
- 18 - DEGOS, DELZANT, TOURAINE
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.
70. 5. 813 (1963).
- 19 - DILLAHA, LORINCZ, AAVICK
J.A.M.A. 152. 509-512 (1953).
- 20 - DUVERNE J. et coll.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.
2.73.213 (1966).
- 21 - DOBIAS B.
Am. Journ. Child. : 94:241 (1957).
- 22 - ENTWISLE B.R.
Aust. Journ. Derm. : 8. 13-24 (1965).

- 23 - ETHERIDGE J.E.
Lancet, 1. 7431-261 (1966).
- 24 - FANDEEV
Vestn. Derm. Vener. 35.15-21 (1961).
37.38-42 (1963).
- 25 - FINLEA
Inf. Med. Roumaine 64. 52 à 54 (1962).
- 26 - FINKELSTEIN
Dtsch med. Wschr. 39, 1121 (1913).
- 27 - FONTAN
Arch. Franç. Ped. 20.9.1155 (1963).
- 28 - GENTILE H. et LODIN A.
Acta Derm. Vener. (Stockh.) Extra suppl.
14-15 (1957).
- 29 - GIANOTTI F.
Giorn. Ital. di Derm. 100 -154-62
(1959).
- 30 - GOIJMANN B.A. et coll.
Dia Med. 35. 966-67 (1963).
- 31 - GRUPPER et coll.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 63, 448-49
(1956), 14-15 (1957).
Med. Infant. 65. 5.5. (1958).
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 4.429 (1959).
Entretiens de Bichat 207.212 (1958).
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 70, 194 (1963)
- 32 - GUILAINE J.
Gaz. Méd. France 71.2393-98 (1964).
- 33 - GUIMARES O.P. et coll.
Journ. Ped. Rio de J., 24.8.352 (1959).
- 34 - GUY W.H.
Arch. Derm. 15, 30-42 (1927).
- 34b- HANSSON OLLE
Acta Derm. Vener. 43, 465 (1963).

- 35 - HARE P.S., SCHLESSINGER B.E.
Proc. Roy. Soc. Med. 4, 231-234 (1956).
- 36 - HAXTHAUSEN
(cité dans le n  17) (1937).
- 37 - HEITE H.J. et ODY
Hautarzt 16-529-34 (1965)
17-1-7 (1966)
Février 1966.
- 38 - HOMEZ et PACHANO
Arch. Ven. Puer. Ped. 23-75-137 (1960).
Ni Congress Ibero Lat. Am. di Derm.
(1960).
- 39 - HOPKINS J.G.
Arch. Derm. Syph.(Chicago) 25.599-614
(1932).
- 40 - HARADA et coll.
Jap. J. Derm. Ser.B. 73, 170-174 (1963).
- 41 - HODGSON - JONES J.S.
Brit. J. Derm. 67, 222-224 (1955).
- 42 - ILIC et LALEVIC
Dermatologica (Basel) 117-317-325
(1958).
- 43 - JABLONSKA J. et coll.
Przegl. Derm. (Pol.) 54.153 (1967).
- 44 - JAWETT S.N.
Lancet 1- 504-505 (1963).
- 45 - KAMINSKY, KAPLAN A. et KAPLAN H.
Rev. Med. Argentina 71 -15-57 (1957).
- 46 - KHAMAGANOVA A et coll.
Vestn. Derm. Vener. 35. 67-71 (1962).
- 47 - KELLY R., ANDERSON CM.
Austr. Journ. Derm. 5-219 (1960).
- 48 - LAPIERRE S., CASTERMANS et coll.
Arch. Belg. Derm. Syph. 17-56-61 (1961).

- 49 - LEBON J. et coll.
Thérapie 21. 1337 (1966).
- 50 - LEIDER M.
Pract. Ped. Derm. 358 (1956).
- 51 - LEIFER W. et coll.
Arch. Derm. Syph. 62. 60-46 (-1950).
- 52 - LEVER W.F.
AMA Arch. of Derm. 80.5.621-23 (1959).
- 53 - LINDSTROM B.
Acta Dermato Vener. 43-522-27 (1963).
- 54 - LOPEZ - LINARES et coll.
Revista Clinia Espagnola 87 - 3,157
(1962).
- 55 - LYON J.B.
Proc. Roy. Soc. Med. 52. 12-1029 (1959).
- 56 - MACLEOD J.H.M.
Brit. J. Derm. 76, 92-93 (1930).
- 57 - MANZUR J., CASTANEDO
Rev. Cuba Med. 1, 2-10 (1962).
- 58 - MARGILETH A.M.
Am. Journ. Dis. Child. 105, 285-91
(1963).
- 59 - MEYLER L.
Effets secondaires des médicaments:210
(1964).
- 60 - MIRZOCVA M.G.
Vestn.Derm. Vener. 36, 35-38 (1962).
- 61 - MONTAGNANI A. et coll.
Giorn. Ital. Derm.101, 189-201 (1959).
Derm. Int. 5, 55 (1966).
- 62 - MOYNAHAN E.J.
Proc. Roy. Soc. Med. 55, 240 (1962)
Lancet 1, 837-38 (1963)
Proc. Roy. Soc. Med. 59, 445 (1966).

- 63 - MOYNAHAN et coll.
Proc. Roy. Soc. Med. 56, 300 (1963).
- 64 - NASTASE C. et coll.
Inf. Med. Roumaine 8, 48 (1964).
- 65 - NEINMANN, PIERSON, MANCIAUX et VERT
Annales de Pédiatrie, Paris 39, 13-18
(1963).
- 66 - NIIZUMA K.
Jap. J. Derm. Ser.B. 73, 95 (1963).
- 67 - NORMAN, PHATTAK, ZENER
Amer. Journ. Trop. Med. 24. 29-30 (1944).
- 68 - NOWAK T.
Arch. für Kind. Kind (Stuttgart) (1966).
- 69 - ORBANEJA J.G. et coll.
Acta Dermosig (Madrid) 54, 91-100 (1963).
- 70 - ORBANEJA J.G., QUIONES & SANCHE
Acta Dermosif. 47, 750 (1956).
- 71 - PAPUZINSKI M.
Przegl Derm. 47. 207-213 (1960).
- 72 - PIPPER E.L.
AMA Arch. of Derm. 76, 221 (1957).
- 73 - POIRES
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 66, 104-108
(1959).
- 74 - PORTNOY & MARSDEN
Arch. Derm. Chicago 83 : 420 (1961).
- 75 - PRANDI, FARRAS, MORAGAS, VINAS
Boll. de la Soc. Catal. Ped. 23-96-179
(1962).
- 76 - PROWROZNY W. et coll.
Ped. Polska 34, 1432-38 (1969).
- 77 - REICH H.
Deutsche Med. Woch. 83, 1823-25 (1958).

- 78 - RHODE B. et coll.
Derm. Wich. 147, 196-205 (1963).
- 79 - ROBERTSON A.F. et coll.
Journ. Ped. 70. 279 (1967).
- 80 - ROMEO et MATTINA
Acta Ped. Latina p.275 (1950).
- 81 - SCHILLER et SAUNDERS
Arch. Derm. 27, 1011 (1933).
- 82 - SAMSOE - JENSEN T.
Acta Derm. Vener. (Stock.) 36, 217,
226-36 (1956).
- 83 - SCHULTZ I.
JAMA 105, 650-653 (1935).
- 84 - SCHULZE P.R. et WINKELMAN P.K.
Mayo Clinic Proc. Reclast 41, 5-334
(1966).
- 85 - SCHUSLER
Derm. Wschr. 151, 1248-49 (1968).
- 86 - SCHWABACHER et KEINING
Zbl. Haut et Geschl kr. 43, 729 (1933).
- 87 - SIMMERAY A. et ARDISON J.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 69-2 (1962).
- 88 - SIMRAY et MATTA
Revue Med. du Moyen-Orient (1964).
- 89 - SODERLING
Acta Derm. Vener. 1713-46. (1936).
- 90 - SOURREIL J., FRUCHARD J. et coll.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 73, 436 (1966).
- 91 - STEVENSON J.R.
Journ. Egypt. Med. Ass. 46. 1163-80
(1963).
- 92 - STEVENSON et coll.
Arch. of Derm. 89, 224 (1964).

- 93 - SULZBERGER M.B.
Year Book of Derm. 25-27 (1954).
- 94 - STUART C.
Brit. Journ. Derm. 74, 109 (1962).
- 95 - SUNDAL A.
Ann. Ped. Fenniac 3, 486 (1957).
- 96 - TANAKA H. et coll.
Jap. Journ. Derm. Ser.B. 73, 281 (1963).
- 97 - THALER E.
Z. Haut. Gersch. 39- 26-27 (1965).
- 98 - THYRESSON N. et coll.
Hautartz 10, 506 (1959).
- 99 - TRUCKENBROT H. et coll.
Ann. Ped. (Basel) 207, 99-114 (1966).
- 100 - TOYAMA
Jap. J. Derm. 31, 88 (1931).
- 101 - UNGLAND J.
Acta Ped. (Stockh.) 41, 483 (1952).
- 102 - VITANOVA et coll.
Acta Dumosif (Madrid) 61 - 12-24 (1960).
- 103 - WEAKLEY D.R.
Arch. Derm. (Chicago) 85-418 (1962).
- 104 - WEDDER J.S.
The journ. of Ped. 48, 212-219 (1956).
- 105 - WELLS B.T., KIERLAND R.R.
Acta Dermato Vener. 41 - 227-34 (1961).
- 106 - WENDE G.W.
Journ. Cutan and Genit. Urin. Dis.:
20 : 537-547 (1902).
- 107 - WHITEMORE Ch.
N. Arch. Derm. 74, 594 (1959).
- 108 - WINKELMANN, B.T. WELLS
Arch. Derm. Vener. 30, 40-52 (1961).

- 109 - WIRSCHING L.J.L.
Acta Opht. 40: 567-74 (1962).
- 110 - WITTELS W.
Derm. Wschr. 114, 765-72 (1961).
- 111 - WIRZ
Zbl. Haut. und Geschl. Kr. 37, 587
(1931).
- 112 - ZELACOWSKI K. et coll.
Przegl Derm. (Pol.) 52, 485 (1965).

